

DAS MALIGN E INSULINOM

Robert Dorsch

1979

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 • 8000 München 5 • Telefon 268177



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551913_0043

DAS MALIGNE INSULINOM

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Robert Dorsch
aus München

München 1979

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Priv. - Doz. Dr. L. RAITH
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. H. J. KARL
Dekan:	Prof. Dr. W. SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 12.6.1979



Mein besonderer Dank gilt
Herrn Priv.-Dozent Dr. Ludwig Raith
für die freundliche Überlassung
des Themas und die liebenswürdige
Unterstützung bei der Ausarbeitung.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung	1
I. Problemstellung	1
II. Malignitätskriterien	2
III. Material	4
B. Hauptteil	5
I. Häufigkeit des B-Zell-Karzinoms als Ursache eines primären Hyperinsulinismus	5
II. Alters- und Geschlechtsverteilung	6
III. Symptomatik und Diagnose	8
1.) subjektive Beschwerden	8
2.) Befunde bei der direkten körperlichen Untersuchung	11
3.) Laborbefunde	13
4.) Befunde radiologischer Untersuchungen	16
IV. Therapie	19
1.) Operation	19
2.) Bestrahlung	22
3.) konventionelle Krebs-Chemotherapeutika	23
4.) B-Zellspezifische Tumorstoffe	24
a) Alloxan	24
b) Streptozotocin	24
5.) Symptomatische Therapie der Hypoglycämie	35
a) Diazoxid	35
b) Chlorpromazin	36
c) Insulinantagonistische Hormone	36
V. Verlauf	38
1.) Dauer der spezifischen Anamnese	38
2.) Intensität der Symptome zu Beginn der Erkrankung	39
3.) Rezidivhäufigkeit	39
4.) Metastasierung	41
5.) Überlebenszeiten	43

VI. Autopsie- und Biopsiefunde	48
1.) Makroskopische Charakteristika des Tumors	48
2.) Histologie und Cytologie des Karzinoms	51
3.) Histologie der Metastasen	55
4.) sonstige Autopsiefunde	55
5.) Unmittelbare Todesursachen	58
VII. Diskussion	59
1.) Abgrenzung des malignen Insulinoms vom benignen Adenom	59
2.) Prognose	67
C. Zusammenfassung	70
D. Tabellarische Übersicht der in dieser Arbeit ausgewerteten Fälle	76
E. Literatur	80
F. Lebenslauf	92

A. Einleitung

I. Problemstellung

Das insulinproduzierende B-Zell-Karzinom der Langerhans'schen Inseln des Pankreas stellt eine Erkrankung dar, die aufgrund ihrer Seltenheit dem einzelnen Kliniker die Möglichkeiten nimmt, durch eigene Beobachtungen genügend Erfahrungen zu sammeln. Er ist vielmehr auf den Vergleich publizierter Fallbeschreibungen angewiesen, um ein adäquates therapeutisches Vorgehen zu sichern. In der vorliegenden Arbeit wird versucht, die Kasuistiken über das insulinproduzierende B-Zell-Karzinom zu sammeln und kritisch auszuwerten. Besonderes Interesse soll dabei der Suche nach spezifischen Eigenschaften des malignen B-Zell-Tumors entgegengebracht werden, die sich als diagnostische Kriterien verwenden lassen, insbesondere zur Abgrenzung vom häufigeren gutartigen hormonaktiven B-Zell-Adenom. Die Betrachtung des klinischen Verlaufs und pathologisch-histologischer Befunde erscheint hierfür von Wichtigkeit. Ein weiterer Punkt dieser Arbeit ist die seit etwa 20 Jahren praktizierte medikamentöse Therapie.

II. Malignitätskriterien

Ähnlich wie bei malignen Tumoren anderer endokriner Drüsen ist auch beim B-Zell-Karzinom die Abgrenzung gegenüber benignen Adenomen schwierig, da die cytologischen Malignitätskriterien keine eindeutige Entscheidung zulassen. So ist es nicht verwunderlich, daß die Definitionen der Malignität bei verschiedenen Autoren voneinander abweichen.

Aus einer umfassenden Sammelkasuistik von Howard (51) aus dem Jahre 1950 geht hervor, daß etwa 13% der klinisch benigne erscheinenden Inselzelltumoren histologisch sichere Eigenschaften der Malignität aufweisen, wie Fehlen oder Unvollständigkeit der Tumorkapsel infolge Invasion von Geschwulstzellen, Gefäßinvasion, Anaplasie der Zellen mit zahlreichen Mitosen. Diese Übergangsgruppe zwischen Adenomen und Karzinomen wurde schon vor 1950 als "malignitätsverdächtig" klassifiziert, etwa bei Frantz (42), der durch längere Beobachtung solcher Patienten die klinische Gutartigkeit dieser Tumoren (keine Rezidive nach Tumorentfernung, keine spätere Metastasierung) feststellte. Um nun die Karzinome auch von dieser Gruppe abzugrenzen, lassen beide Autoren wie auch Lopez-Kruger (71) als sicheres Malignitätskriterium nur den Nachweis von Metastasen gelten. Zu diesem Ergebnis kommt auch Eskelund (34) im Jahre 1953, der alle nicht metastasierenden Insulinome als benigne klassifiziert.

Die Anerkennung des invasiven Wachstums in umliegende Organe oder Gewebe als zusätzliches Malignitätskriterium neben der Metastasierung wurde 1952 von Nadal (84), 1960 von Sieracki (104) und 1962 von Kernen (59) vertreten.

Laroche (65) verwendet 1968 folgende Malignitätskriterien: Der Nachweis von Metastasen beweist das Vorliegen eines bösartigen Insulinoms. In Grenzfällen ohne Metastasierung

kann die Malignitätsdiagnose auch bei histologisch gesicherter Invasion des Perineuriums durch Tumorzellen gestellt werden.

Für die vorliegende Arbeit wurden nur Fälle verwendet, die ihre Malignität durch Anwesenheit von Metastasen zum Zeitpunkt der Operation oder post mortem bei der Autopsie bewiesen. Dadurch soll eine größtmögliche Homogenität des Kollektivs erreicht werden. Broder (18), der 1973 am National Cancer Institute, Bethesda, Maryland, eine große klinische Studie über 52 Patienten mit Inselzellkarzinom durchführte, legte ebenfalls diesen strengen Maßstab an. Er wertete nur die von Patienten mit nachgewiesenen Metastasen gewonnenen Daten aus. Die Ausweitung der Malignitätskriterien auf invasives Wachstum in benachbarte Organe wäre zudem nicht ergiebig gewesen, da in sehr wenigen Kasuistiken über dieses Faktum berichtet wird. Eine Invasion des Perineuriums wird nur einmal (75) beschrieben.

III. Material

Die Zahl der sicher malignen B-Zell-Tumoren, die der folgenden Auswertung zugrunde liegen, beläuft sich auf 104. Sie sind in Tabelle 13 im Anhang zusammengestellt. Die Kasuistiken, denen die Daten im Einzelnen entnommen wurden, sind zum größten Teil direkte Fallbeschreibungen. 15 mal waren die Angaben tabellarisch zusammengefaßt. Wenn die Originalarbeit nicht zugänglich war, wurden aus später erschienenen Sammelkasuistiken gewonnene Daten verwendet, wobei möglichst mehrere Arbeiten verglichen wurden. Ein Teil der Fälle ist in Arbeiten veröffentlicht, deren Thema nicht das B-Zell-Karzinom, sondern allgemein Insulinome oder Inselzelltumoren sind. Auch Arbeiten zum speziellen Thema Inselzellkarzinome beschränken sich nur selten auf das insulinsezernierende B-Zell-Karzinom. So wird es erforderlich, neben den Malignitätskriterien noch andere Bedingungen aufzustellen, deren Erfüllung die B-Zell-Zugehörigkeit und die Insulininkretion des Tumors sichert:

- 1.) Klinische Kriterien (mindestens eines muß erfüllt sein)
 - a) Hypoglycämie
 - b) Hyperinsulinismus
- 2.) Histologische Kriterien
 - a) β - Granula
 - b) histochemischer Insulinnachweis

Die zweite Gruppe war nur in Grenzfällen entscheidend, wie bei B-Zell-Karzinomen auf dem Boden ektopischen Inselgewebes oder bei Tumoren mit zusätzlicher Produktion anderer Hormone als Insulin. In diesen Fällen ist der Nachweis der B-Zellen besonders wichtig. Alle im Folgenden ausgewerteten Fälle wurden unter diesen Gesichtspunkten auf die Zugehörigkeit zu dem hier benötigten Kollektiv untersucht.

B. Hauptteil

I. Häufigkeit des B-Zell-Karzinoms als Ursache eines primären Hyperinsulinismus.

Bis zum Jahre 1966 konnte Meythaler (81) ein Kollektiv von 691 Patienten mit primärem Hyperinsulinismus zusammentragen. 90 dieser Fälle wurden als Inselzellkarzinom bezeichnet, wovon allerdings nur 53 sicher die Auswahlkriterien der vorliegenden Arbeit erfüllen. In 13 Fällen reichen die Informationen zur Klärung dieser Frage nicht aus. Daraus ergibt sich, daß in weniger als 7,67% der primäre Hyperinsulinismus von metastasierenden B-Zell-Karzinomen verursacht wurde.

Adenome wurden wesentlich häufiger beobachtet. Ihre Zahl im obengenannten Kollektiv beläuft sich auf 537, oder fast 78%, wenn man die sicher nicht metastasierenden Fälle aus der Karzinomgruppe von Meythaler als Adenome einstuft.

Bei 12,15% der Patienten erwies sich eine B-Zell-Hyperplasie als Ursache des Hyperinsulinismus.

II. Alters- und Geschlechtsverteilung

Von 103 Patienten liegen Angaben über ihr Geschlecht und Alter vor. Dabei stehen 47 Frauen 56 männlichen Patienten gegenüber. Das Überwiegen der Männer um etwa 9% in der Häufigkeit ist nicht sehr deutlich, wurde aber auch von Meythaler (81) festgestellt. Howard (51) fand unter 22 Patienten 15 Männer und nur 7 Frauen, wobei die Ursache für diesen starken Geschlechtsunterschied möglicherweise im geringen Umfang der zugrundeliegenden Population zu suchen ist.

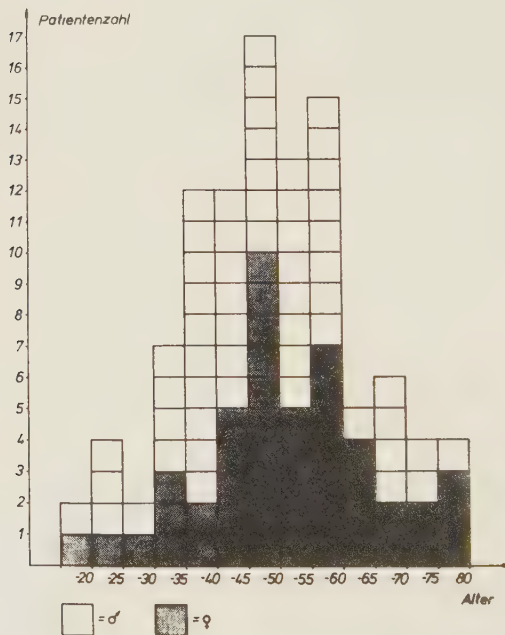


Abbildung 1: Alters- und Geschlechtsverteilung

Im Gegensatz dazu berichtet Broder (18) über eine gleiche Verteilung der Erkrankten auf beide Geschlechter. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt des Klinikaufenthaltes, der zur Diagnose führte, lag für die Frauen bei 52, für die Männer bei 47 Jahren. In der Gesamtpopulation von 103 Patienten ergab sich ein Altersdurchschnitt von 50,7 Jahren. Die jüngste Patientin mit der Diagnose B-Zell-Karzinom des Pankreas war 18 Jahre alt, der älteste Patient war eine 79-jährige Frau. Hiermit in Einklang steht die Arbeit von Broder (18), die über ein Durchschnittsalter für Patienten mit endokrin aktivem Inselzellkarzinom von 54 Jahren berichtet. Howard (51) fand einen Altersgipfel von 50 Jahren.

III. Symptomatik und Diagnose

1.) Subjektive Beschwerden

Die Hauptsymptomatik des malignen Insulinoms ist direkte Folge des Hyperinsulinismus. Das Krankheitsbild unterscheidet sich in seinen subjektiven Beschwerden folglich nicht von anderen pathologischen Zuständen mit überschießender Produktion von Insulin, deren Ursache kein Karzinom, sondern ein Adenom oder eine Hyperplasie der B-Zellen ist. In jedem dieser Fälle resultiert eine Fastenhypoglycämie, die durch die klassische Whipple'sche Trias gekennzeichnet und diagnostizierbar ist. Danach müssen folgende 3 Punkte erfüllt sein (zitiert bei Meythaler, 80):

1. Zeichen und Symptome des hypoglycämischen Schocks, häufig hervorgerufen durch Fasten oder körperliche Anstrengung.
2. Wiederholte Nüchtern-Blutzuckerwerte unter 50 mg/100 ml.
3. Schlagartige Besserung durch orale oder intravenöse Glucosegabe und Symptombefreiheit oder Besserung durch kohlenhydratarme Diät bei ausschließlich funktionellem Hyperinsulinismus.

Die hypoglycämischen Symptome werden nach Wilder (zitiert bei Rogers, 91) in zentralnervöse, vegetativ nervöse und weniger lokalisierte psychische Symptome eingeteilt. Die Anteile dieser einzelnen Teilsymptome sind stark abhängig von der Geschwindigkeit des Blutzuckerabfalls (Conn und Seltzer, zitiert bei Rogers, 91). Ferner liegen starke individuelle Sensibilitätsschwankungen auf die Hypoglycämie vor (Rogers, 91). Die zentralnervösen Symptome können sehr stark variieren, sodaß bizarre Manifestationen resultieren, die häufig zu Fehldiagnosen führen. Aus der

riesigen Palette der Symptome seien von jeder Gruppe nur einige genannt. Als vegetativ nervöse Anteile, die teilweise im Sinne einer Gegenregulation durch Adrenalinausschüttung, teilweise durch insulinogenen Vagusreiz (Maythaler, 79), bedingt sind, findet man häufig: Zittern, Schweißausbruch, Heißhunger, Tränen- und Speichelfluß, Tachycardie, Bradycardie, Hitzewallungen und Schwindel. Die zentralnervösen Symptome lassen sich verschiedenen Hirnabschnitten zuordnen, die entsprechend ihrer phylogenetisch bedingten Empfindlichkeit früher oder später vom Glucosemangel beeinträchtigt werden (Maythaler, 79). Sprachstörungen, Absenzen, Schwächezustände, Parästhesien, Konvulsionen, motorische Lähmungen, Bewußtlosigkeit und Koma wären einige Beispiele aus dieser Gruppe. Die psychischen Manifestationen führen häufig zu Verwechslungen mit Psychosen, denn es kann zu psychomotorischen Anfällen, manisch depressiven Verstimmungen und Angstzuständen kommen.

Nicht bei jedem Anfall und auch nicht bei jedem unter einem malignen Insulinom leidenden Patienten ist ein Coma hypoglycemicum zu beobachten. Von 70 Patienten des vorliegenden Kollektivs, bei denen die hypoglycämischen Symptome beschrieben sind, wird bei 38 von einem Koma berichtet.

Von 74 auswertbaren Fällen wurden bei 22 Patienten Symptome geschildert, die nicht in Zusammenhang mit dem Hyperinsulinismus stehen und die zum großen Teil durch das Karzinom verursacht wurden. 16 dieser Patienten, also fast 22%, klagten über abdominelle Schmerzen. Bei 10 davon waren die Schmerzen im Epigastrium lokalisiert. Bei 5 Patienten traten sie bereits vor den hypoglycämischen Symptomen auf, und zwar teilweise lange vorher, wie im Fall Wilder (122), bei dem die Schmerzen 7 Jahre vor der ersten hypoglycämischen Attacke einsetzten. 3 Patienten, also 4%, klagten

über Druck- und Völlegefühl im Oberbauch, ein Symptom, das durch den raumfordernden Prozeß leicht zu erklären ist. Von Erbrechen wird bei etwas mehr als 5% berichtet. In 2 Fällen wurde ein Ikterus beobachtet (White, 121 und Smrcka, 108), der seine Ursache in einer Obstruktion des ductus choledochus oder einer weitgehenden Zerstörung des Leberparenchyms durch Metastasen haben kann.

Diese Ergebnisse zeigen, daß nichtendokrine Symptome beim malignen Insulinom keine Seltenheit sind. Broder (18) fand dagegen anhand eines kleineren Kollektivs Bauchschmerzen nur bei 4% der Fälle und bezeichnete Symptome eines raumfordernden Prozesses und Schmerzen als selten.

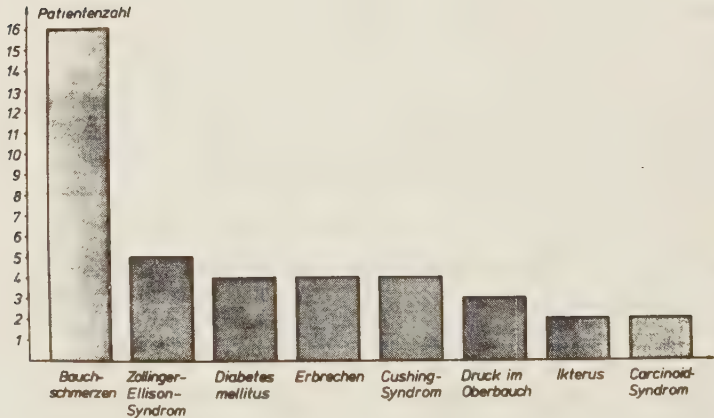


Abbildung 2: Die wichtigsten nicht hypoglycämiebedingten Symptome und Syndrome bei 74 Patienten nach ihrer Häufigkeit

4 Patienten waren vor Auftreten der Hypoglycämie Diabetiker. Das sind etwa 5%. Broder (18) fand etwa 3% Diabetiker, eine Rate, die das normale Diabetesrisiko nicht übersteigt.

Weitere nichthyogycämische Symptome, deren Ursache allerdings in der Inkretion anderer, neben Insulin vom Tumor produzierter Hormone gesucht und teilweise gefunden wurde, traten bei 11 Patienten auf. 4 davon, also etwa 5%, wiesen ein Cushing - Syndrom auf (3, 74, 116, 118), das durch die ektopische Produktion von ACTH im Tumor erklärt werden kann. In weiteren 5 Fällen (83, 93, 29, zwei Fälle und 124) wurde das Krankheitsbild zusätzlich durch ein Zollinger - Ellison - Syndrom kompliziert, meist mit Duodenalulcera.

Bei zwei Patienten (44 und 115) wurde neben dem Hyperinsulinismus ein Carcinoid - Syndrom diagnostiziert.

2. Befunde bei der direkten körperlichen Untersuchung

In 57 Fallbeschreibungen sind die Befunde der körperlichen Untersuchung enthalten. Davon waren 8 Untersuchungen ohne Befund. Die weitaus am häufigsten gefundene Abnormalität ist die palpatorisch ermittelte Hepatomegalie. Sie wurde bei 58% der Patienten festgestellt und hatte sehr oft erhebliche Ausmaße. So war im Fall von Zimmer (125) die Leber seines Patienten 10 cm unter dem rechten Rippenbogen in der Medioclavicularlinie zu tasten. Zwei Palpationsbefunde (45 und 87) geben als untere Lebergrenze 8 cm unter dem rechten Rippenbogen an, je einer 5 cm und handbreit. Keiditsch (58) untersuchte einen Patienten, dessen Leber bis zur Höhe des Nabels vergrößert war. Bei der Mehrzahl der Fälle war also die Metastasierung in die Leber zum Zeitpunkt des Eintretens der Krankheit in ein akutes Stadium bereits weit fortgeschritten.

Viel seltener dagegen war ein Primärtumor im Pankreas zu tasten, nämlich bei 6 Patienten; das entspricht 10,5% der Fälle. Nur in zwei weiteren Fällen konnte eine Resistenz im Oberbauch palpiert werden. Die Palpation wird erschwert, da die Patienten mit malignen Insulinomen, bedingt durch den extrem hohen Bedarf an Kohlenhydraten, häufig adipös sind. Diese Neigung haben alle Patienten mit primärem Hyperinsulinismus gemeinsam. 18 der untersuchten Patienten, das sind fast 32%, waren adipös. Nach Rogers (91) weisen etwa ein Viertel der Insulinompatienten eine Adipositas auf. Obwohl das Karzinom einen hohen Energieverbrauch hat, ist also die Quote der adipösen Patienten nicht kleiner als bei den Insulinomen allgemein. In drei Fällen wurde aber auch Gewichtsverlust bzw. Unterernährung beschrieben. In zweien davon (121, 95) setzte allerdings die Hypoglycämie erst spät ein, nachdem bereits Lebermetastasen vorlagen, sodaß die Unterernährung in die Periode der endokrinen Inaktivität des Tumors fiel. Der dritte Patient (48) befand sich schon in einem fortgeschrittenen Stadium, als der Gewichtsverlust festgestellt wurde. Zwei Patienten zeigten eine Splenomegalie und ein Patient hatte bereits einen Aszites.

BEFUND	ZAHL d. PATIENTEN	PROZENT
Hepatomegalie	33	58
Adipositas	18	31,6
normaler Befund	8	14
palpabler Primärtumor	6	10,5
Unterernährung	3	5,3
Splenomegalie	2	3,6
Hirsutismus bzw. Virilisation	2	3,6
Aszites	1	1,8

Tabelle 1: Befunde der körperlichen Untersuchung bei 57 Patienten

3. Laborbefunde

Sämtliche klinisch-chemischen Untersuchungen, die in der Diagnostik des insulinsezernierenden B-Zell-Karzinoms eine Rolle spielen, beziehen sich auf die endokrine Aktivität des Tumors. Sie führen demzufolge in erster Linie zur Diagnose "primärer Hyperinsulinismus" und sind nicht in der Lage, die Malignität zu beweisen. Es können auf diesem Wege höchstens Hinweise auf das eventuelle Vorliegen eines Karzinoms gewonnen werden, die dann durch weitere diagnostische Maßnahmen erhärtet oder entkräftet werden müssen.

Die beiden wichtigsten Laboruntersuchungen in diesem Zusammenhang sind die Bestimmung der Blutspiegel von Glucose und Insulin. Diese Parameter können in Verbindung mit verschiedenen Stimulations- und Inhibitionstests für

die Insulinsekretion gemessen werden.

Abbildung 3 zeigt die bei 95 Patienten ermittelten Glucosekonzentrationen im Blut. Bei Angabe mehrerer Werte wurde der niedrigste verwendet. Der Durchschnitt liegt bei 28 mg/100 ml. Der niedrigste Wert belief sich auf 4 mg/100 ml und kam dadurch zustande, daß dem Patienten (62), der durch Glucosedauerinfusionen vor zu häufigen und zu schweren hypoglycämischen Anfällen bewahrt werden sollte, die Infusion entzogen wurde.

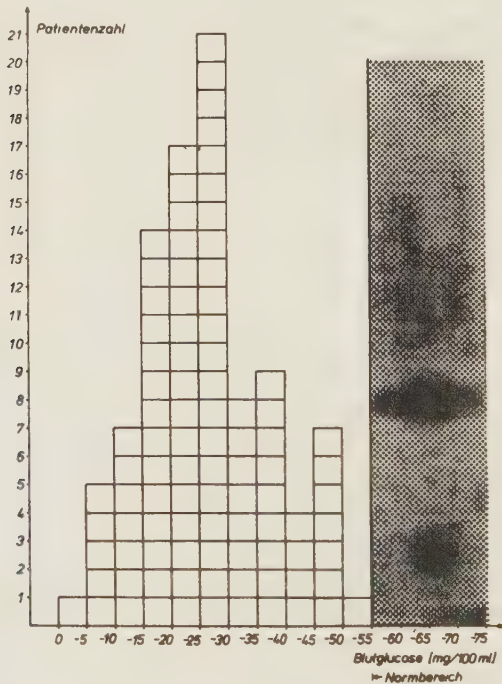


Abbildung 3: Glucosekonzentrationen im Blut von 95 Patienten

Sofort sank der ursprüngliche Glucosespiegel von 32 mg/100 ml auf 4 mg/100 ml ab. Der höchste Wert lag bei 69 mg/100 ml. Er wurde allerdings nicht im nüchternen Zustand des Patienten gewonnen (71). Außer diesem Wert liegen alle Blutzuckerkonzentrationen unterhalb des Normbereichs.

Die Bestimmung des Insulinspiegels wurde bei dem vorliegenden Patientenkollektiv zum ersten mal 1959 (Balls,3) und zum 2. mal 1964 (Bleicher,12) durchgeführt. Die beiden Meßergebnisse (1440 bzw. 1500 $\mu\text{U/ml}$) liegen wesentlich höher, als die in späteren Untersuchungen radioimmunologisch ermittelten Werte anderer Patienten. Der Normbereich wird in diesen Arbeiten ebenfalls höher angegeben (70 - 300 $\mu\text{U/ml}$). Die obere Normgrenze ist also etwa 5-fach überschritten. Die beiden Werte wurden nicht für die Auswertung verwendet.

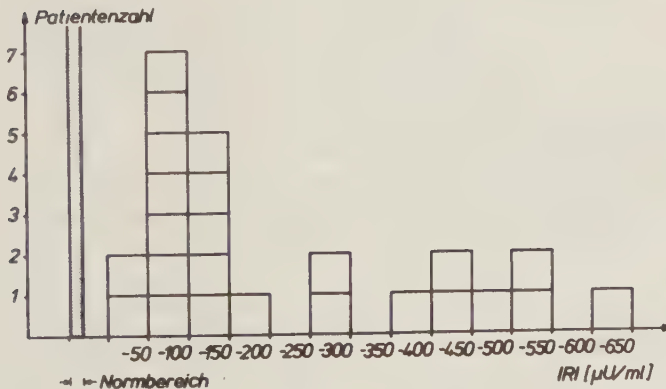


Abbildung 4: Blutspiegel des immunoreaktiven Insulin bei 24 Patienten.

Als Durchschnittswert für das immunoreaktive Insulin (IRI) errechnen sich 228 $\mu\text{U}/\text{ml}$. Es wurde jeweils der höchste angegebene Wert verwendet. Sogar der niedrigste der 24 zugrundeliegenden Werte übersteigt mit 40 $\mu\text{U}/\text{ml}$ deutlich die obere Normgrenze, die nach Sherman (102) bei 16 $\mu\text{U}/\text{ml}$ liegt. Außer den beiden bereits erwähnten, extrem hohen Ergebnissen, belief sich der höchste IRI-Spiegel auf 620 $\mu\text{U}/\text{ml}$ (107, Fall 1).

4. Befunde der radiologischen Untersuchungen

Die an 36 Patienten ermittelten Befunde deuten bei positivem Ergebnis entweder auf den Primärtumor im Pankreas oder auf Metastasen in der Leber hin.

UNTERSUCHUNG	ZAHL DER BEFUNDE			
	Tumor im Pankreasbereich	Lebermetastasen	normaler Befund	Gesamtzahl
Abdomenaufnahme bzw. Gastrointestinaltrakt	5	3	7	15
Angiographie	3	11	-	14
Splenoportographie	-	2		2
Leberszintigraphie	-	19	2	21
Gesamtzahl	8	35	9	52

Tabelle 2: Befunde radiologischer Untersuchungen bei 36 Patienten

In einigen Fällen wurden mehrere Untersuchungsverfahren nebeneinander angewendet, sodaß eine Gesamtzahl von 52 Befunden vorliegt. Insgesamt erhielt man bei 27 Patienten radiologische Hinweise auf Lebermetastasen, also bei 75% der ausgewerteten Fälle. Nur 8 mal deutete das Untersuchungsergebnis auf den Primärtumor hin, das sind nur 22%. Die einzelnen Befunde wurden in verschiedenen radiologischen Untersuchungen mit unterschiedlicher Treffsicherheit erhoben.

Abdomenleeraufnahmen oder Röntgenuntersuchungen des Gastrointestinaltraktes, die insgesamt 15 mal erwähnt sind, führten in 7 Fällen zu keinem von der Norm abweichenden Befund. Zweimal wurde ein Pankreastumor diagnostiziert (54 und 125) und Hinweise auf einen solchen konnten in 3 Fällen aus der Verdrängung von Gastrointestinalorganen (Magen, Duodenum) bzw. durch Beobachtung eines Weichteilschattens im linken Oberbauch gewonnen werden. Lebermetastasen oder zumindest eine Vergrößerung des Leberschattens wurden bei diesem Verfahren dreimal sichtbar.

Bei der selektiven Arteriographie des Truncus coeliacus kam 3 mal ein Pankreastumor zur Darstellung. Die endokrin aktiven Malignome sind durch ihre reichliche Vaskularisierung sehr gut sichtbar, zumal sie im allgemeinen ziemlich groß sind (14). In der arteriellen Phase zeigt sich bei malignen Insulinomen ein reichliches Netzwerk großer, besonders gewundener und disorganisierter, pathologischer Gefäße (31 und 107). Durch die vermehrte Anzahl venöser Sinusoide wird von der kapillären bis in die späte venöse Phase Kontrastmittel mehr oder weniger homogen im Bereich des Tumors angereichert, was zur Bildung der sogenannten "tumor-blushes" führt (31). Die Grenzen sind nicht genau definiert (30). Durch ähnliche Erscheinungen zeichnen sich Lebermetastasen angiographisch ab, was über 11 Patienten berichtet wurde. In zwei Fällen

wurden Lebermetastasen durch eine Splenoportographie dargestellt. Es wird über keine angiographische Untersuchung berichtet, die keinen positiven Befund ergab.

Am häufigsten wurden Lebermetastasen durch die Leberszintigraphie nachgewiesen, nämlich in 19 Fällen, bei denen Aktivitätsausfälle im Bereich der Metastasen beobachtet werden konnten. Zwei szintigraphische Untersuchungen blieben ohne positiven Befund, obwohl in einem dieser Fälle (5) zu diesem Zeitpunkt sicher schon eine Metastasierung in die Leber stattgefunden hatte. Boijssen (14) berichtet von zwei Fällen, bei denen das Szintigramm der Leber normal war, während sich angiographisch zahlreiche Metastasen darstellten. Angiographische Erscheinungen werden nach seinen Ausführungen eher beobachtet als Veränderungen im Szintigramm.

Wolfe (124) erwähnt im Jahre 1972 die neuerdings zur Insulinomdiagnostik angewendete Radioisotopen-Szintigraphie des Pankreas, allerdings mit der Bemerkung, daß eine weitere Verfeinerung dieser Technik notwendig erscheine. Von zwei Insulinomen konnte nur ein positiver Befund gewonnen werden.

IV. Therapie

1.) Operation

Howard (51) stellte 1950 in einer Zusammenstellung und Auswertung der bis dahin veröffentlichten Inselzelltumoren fest, daß von den 22 erfaßten malignen Insulinomen nur bei drei eine chirurgische Entfernung des Tumors gewagt worden war. Die anderen Tumoren wurden als inoperabel erachtet. Er fordert deshalb die frühe Entfernung malignitätsverdächtiger Tumoren als mögliche Behandlung des frühen Karzinoms, dessen Malignität erst durch Beobachtung von Metastasen erwiesen werden kann, zu einem Zeitpunkt also, zu dem die Heilungschancen durch operative Behandlung gering sind. Diese Meinung vertrat 1952 auch Nadal (84). Bei einem sicher malignen Insulinom wird die Tumorentfernung normalerweise zur palliativen Maßnahme, da die Metastasen weiter Insulin an die Blutbahn abgeben (38 und 63, beide 1973).

Von den 104 Patienten, deren Krankheitsgeschichten in dieser Arbeit ausgewertet wurden, konnte bei 9 die Frage nicht geklärt werden, ob eine Operation stattgefunden hatte oder nicht. Der überwiegende Teil der verbleibenden 95 Patienten, nämlich 82, wurde operiert. Das sind 86,3%.

70 von diesen Patienten hatten zum Zeitpunkt der Operation bereits Metastasen, wobei die letzte Operation betrachtet wurde, wenn öfter als einmal operiert worden war. Bei 6 blieb das Vorliegen von Metastasen unsicher. Also errechnet sich ein Prozentsatz von 92%.

Die Lokalisation und Palpation des Primärtumors im Pankreas während der Operation war bei 90% der operierten Patienten möglich. Viermal entdeckten die Chirurgen ein malignes Insulinom bzw. dessen Lebermetastasen als Zufallsbefund anlässlich einer anderen Operation. (52, 74, 111 und 29, Fall 1).

Bei der Aufstellung der ausgeführten Operationen wurde jeweils die eingreifendste gezählt, wenn mehrere Eingriffe vorgenommen worden waren. 47 mal (in 57%) diente die Operation zur Sicherung der Diagnose. Ein curatives oder palliatives Operationsergebnis war folglich nicht zu erwarten. Die Hypoglycämie dauerte bei allen außer 4 Fällen an. Bei diesen 4 Patienten (2, 39, 70, 98) schloß sich an die Operation ein symptomfreies Intervall an, das zwischen 6 Tagen und einem Monat dauerte und teilweise sogar mit Hyperglycämie in den ersten postoperativen Tagen einherging. Danach setzten aber bei allen die präoperativen hypoglycämischen Zustände wieder ein.

Die Entfernung des Primärtumors wurde in 28 Fällen (34%) und eine Tumorteilresektion einmal durchgeführt. Ein solcher Eingriff hatte 12 mal keinen Einfluß auf die Hypoglycämie. Bei 15 Patienten wurde ein positives Ergebnis erzielt, das heißt Symptombefreiheit zwischen einem Monat (75) und 8 Jahren (59 und 101). Genauere Angaben über die Dauer der Symptombefreiheit sind aus Abbildung 5 zu entnehmen. Der Mittelwert dieses Zeitabschnittes lag bei 29 Monaten.

Bei 5 Patienten entfernte man das gesamte Pankreas, davon 2 mal im Rahmen einer Pankreaticoduodenektomie. Drei dieser Patienten (23, 17, 104) starben nach der Operation, bei den übrigen zwei (77 und 108) konnte die Hypoglycämie nicht beseitigt werden.

Der Versuch, durch Ligation der Arteria hepatica propria, ihrer beiden Äste und der Arteria gastroduodenalis, einen palliativen Erfolg zu erzielen, wurde einmal unternommen (Barclay, 4, 1973). Die Hypoglycämie des Patienten war daraufhin für 7 Monate beseitigt.

Als zusätzliche, aber doch im Zusammenhang mit dem Tumor stehende Operationen wurden 9 Splenektomien, viermal eine Cholecystojejunostomie bei Pankreaskopftumoren (125, 121,

87, 38) und zweimal eine Cholecystektomie durchgeführt. Lebermetastasen wurden bei 6 Patienten excidiert, in einem dieser Fälle (108) entfernte man einen Teil des rechten Leberlappens, der die Metastasen enthielt. Diese Operation stellt nach den Aussagen des Autors den bis dahin (1967) einzigen Fall einer erfolgreichen Entfernung von Insulinommetastasen in der Leber dar. Der Patient war nach 44 Monaten noch beschwerdefrei und zeigte arteriographisch keine Abnormalitäten. Den anderen 5 Patienten, bei denen einzelne Lebermetastasen excidiert worden waren, erwuchs daraus keine Verbesserung ihres Zustandes.

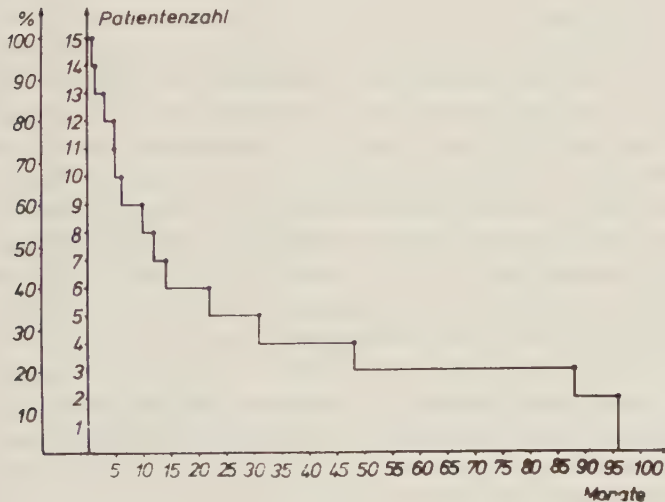


Abbildung 5: Dauer der symptomfreien Zeit in Monaten nach Tumorentfernung bei 15 Patienten mit positivem Operationsergebnis.

Diese Ergebnisse lassen erkennen, daß die operative Entfernung des Primärtumors bzw. die Befreiung des Patienten von Metastasen die erfolgreichsten chirurgischen Maßnahmen darstellen. Auch wenn die Erfolge nur bescheiden sind, besteht doch die Möglichkeit, im Sinne einer palliativen Therapie das Leben des Patienten zu erleichtern. Ob dadurch auch eine Verlängerung des Lebens erreicht wurde, kann schwer beurteilt werden. Die postoperative Überlebenszeit bei den 28 Patienten, deren Primärtumor entfernt worden war, lag im Durchschnitt bei etwa 29 Monaten. Patienten dagegen, die nur probelaparatomiert wurden, überlebten im Mittel nur 6,3 Monate.

2.) Bestrahlung

Nur in 7 der vorliegenden 104 Fälle wird über eine Bestrahlung des Patienten berichtet. Bestrahlung durch Radium über der Leber bzw. über dem Epigastrium war zweimal erfolglos (122 und 54) und Röntgenbestrahlung einmal. Geringe oder vorübergehende Besserung der Hypoglycämie durch Röntgentherapie wird dreimal erwähnt (108, 22, 34, Fall 1). Im Fall von Mason (75) ist kein Ergebnis der angewandten tiefen Röntgentherapie der Leberregion beschrieben.

Ähnlich negative Ergebnisse vermittelt auch die Arbeit von Laroche (65). Von 14 Patienten mit metastasierendem Inselzellkarzinom wurden drei mit tiefer Radiotherapie behandelt. Nur einer davon verzeichnete eine vorübergehende Besserung.

3.) Konventionelle Krebs - Chemotherapeutika

Eine medikamentöse Therapie wurde bei 46 Patienten versucht. Konventionelle Krebs - Chemotherapeutika kamen aber nur in 6 Fällen zur Anwendung. 5 mal wurde 5-Fluorouracil eingesetzt, aber nur bei einem Patienten senkte sich daraufhin kurzfristig der Insulinspiegel. Drei Patienten behandelte man mit Mechlorethamin (Stickstofflost), meist in Kombination mit anderen Tumorerhemstoffen aus dieser Gruppe. Die Therapie konnte jedoch in keinem der Fälle einen klinischen Erfolg verzeichnen.

Hydroxyharnstoff, Methotrexat und Dactinomycin kamen einmal zusammen mit den beiden zuerst genannten Agentien zur Anwendung (93). Eine objektive Wirkung blieb auch hier aus. demselben Patienten wurde später Tubercidin appliziert, was zu einem kurzen Abfall des immunoreaktiven Insulins führte, verbunden mit einer vorübergehenden Besserung der hypoglycämischen Symptome.

Broder (19) erwähnte im Jahre 1973, 5-Fluorouracil, Stickstofflost und Tubercidin zeigten bei Inselzellkarzinomen unsichere Wirkungen. In Übereinstimmung damit stellt Cunningham (29) fest, daß diese Stoffe, sowie Hydroxyharnstoff, im allgemeinen wirkungslos und mit übermäßiger Toxizität verbunden seien.

Sadoff (94) gelang es, die Hypoglycämie eines Patienten (93) mit Inselzellkarzinom durch 1-Asparaginase zu beeinflussen. Dieses Medikament verursacht erhebliche toxische Erscheinungen im Pankreas, in der Leber, den Nieren, im Knochenmark und im Zentralnervensystem, die wahrscheinlich teilweise durch seine Interferenz mit dem Proteinmetabolismus bedingt sind (94). Sadoff kommt jedoch zu dem Schluß, 1-Asparaginase sei ein nützliches Medikament zur Anwendung in Kombination mit anderen Pharmaka bei der Behandlung maligner Insulinome.

4.) B-Zell-spezifische Tumorerhemmstoffe

a) Alloxan

Da Alloxan bei Tieren durch Zerstörung der B-Zellen diabetogen wirkt (29), wurde früh versucht, diese Eigenschaft zur Therapie maligner Insulinome auszunutzen. Insgesamt wurde bei 7 Patienten des vorliegenden Kollektivs ein solcher Versuch gemacht, wovon 4 Fälle keinen Erfolg verbuchen konnten. Bei den übrigen 3 Patienten konnte die Hypoglycämie zwischen 2-3 Wochen und 30 Monaten (125) kontrolliert werden.

Als unerwünschte Wirkungen wurden zweimal Nausea und Erbrechen, je einmal Ikterus, Schweißausbruch, Blutdruckanstieg und Thrombosierung der zur Injektion punktierten Venen beschrieben. Alloxan wurde am vorliegenden Patientengut nur zwischen 1944 und 1964 angewendet, denn es erwies sich in der klinischen Praxis als enttäuschend (63, 1973). Es entfaltet wohl seine Wirkung eher an gesunden Zellen als an Tumorzellen und ist somit therapeutisch ineffizient (41).

b) Streptozotocin

Streptozotocin ist ein Breitspektrumantibiotikum, das im Tierversuch eine potente Antitumoraktivität aufwies (19). Es zeigte sich ferner, daß es einen dauerhaften diabetischen Zustand bei verschiedenen Species herbeiführt, und zwar durch selektiv toxische Schädigung der B-Zellen in den Langerhans'schen Inseln (63). Nach einmaliger Injektion zeigen die B-Zellen Mitochondrienschwellung, Degranulation und eventuell Nekrose (98). Es kommt zu einer irreversiblen Zerstörung von insulinproduzierenden Zellen (63).

Die Kombination dieser beiden Eigenschaften veranlaßte 1968 Murray-Lyon (83), Streptozotocin zur Therapie eines Patienten mit metastasierendem Inselzellkarzinom heranzuziehen. Das Medikament kontrollierte nicht nur die hypoglycämischen Symptome, sondern bewirkte auch eine meßbare Reduktion der Tumorgroße. In den Folgejahren kam Streptozotocin bei 88% der medikamentös behandelten Patienten mit metastasierendem Insulinom zur Anwendung. 1971 bezeichnete Cunningham (29) Streptozotocin als das wirksamste von den üblichen zur Behandlung des malignen Insulinoms beitragenden Chemotherapeutika. Die wichtigsten Daten der hier vorliegenden mit Streptozotocin behandelten 23 Fälle sind in Tabelle 3 zusammengefaßt.

AUTOR	DOSIS ZEIT	WIRKUNGSDAUER IN MON.			UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN
		B	S	T	
83	8,5g 5 Wo	4+	4+	x	anfänglich Nausea, Hypogl. dann keine Symptome
2	4,5g 3 Wo	4+	4+	x	keine
93	10 g 10 Tg 26 g 6 Mo 48 g 11 Mo	12	12 18	12	zunehmendes Erbrechen (3Wo) renale Glucosurie, Creatinin Azotämie, Glucosurie, Proteinurie

AUTOR	DOSIS ZEIT	WIRKUNGSDAUER IN MON.			UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN
		B	S	T	
11	11,2g 5 Wo	5+	5+	x	kurz Nausea, Erbrechen, dann revers. Proteinurie
110	12,5g 6 Wo	4	4		Nausea, Erbrechen, Transaminasen, Proteinurie, Aminoacidurie, initiale Hypoglycämie
	17,5g 2 Wo	6+	6+	x	
111	12,5g 10 Wo	2+	2+	x	vorüberg. Nausea, Erbr. u. Anorexie i. zunehm. Stärke
21	14g 10 Wo	4	4		Nausea, Erbrechen, initial IRI-Anstieg, Leberfunkt. oB
29/1	9g 5 Mo	18+	18+		Nausea, Erbrechen, Fieber, Leberfunktion o.B.
29/2			13		Nausea, Erbrechen
98		9+	9+	x	Nausea, Erbr. Bauchkrämpfe, Diarrhoe, Nieren o.B. Leberfunktion o.B.
107/1	21g 5 Mo	4+	4+	4+	Fieber, Leberfunkt., renal tubuläre Acidose, nephrog. Diabetes insip.

AUTOR	DOSIS ZEIT	WIRKUNGSDAUER IN MON.			UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN
		B	S	T	
107/2	29,8g 12 Tg		5 Tg		Ileus, Hypocalc- ämie, Hypo- Phosphatämie
117	30 g 6 Wo	1 Wo			Nausea, Erbrechen, initiale Hypoglyc- ämie, Fieber, Tu- bulusdegeneration, Nierenversagen
62	12 g 17 Tg	1,5	1,5		keine
87	9 g 5 Wo		0,5		Nausea, Erbr. Niere o.B. Leberfunktion gleichbleibend
38			kurz		
97/1	4 g	12	12	x	Nephrotoxizität
97/2	8 g	-	-	-	Nephrotoxizität, Hepatotoxizität
97/3	13 g	-	-	-	Nephrotoxizität
97/4	16 g	-	-	-	Nephrotoxizität
106	19 g 4 Mo	6+	6+		keine Nephro- und Hepatotoxizität
109	6 g 3 Wo	1	1		Nausea, Erbr.,Schwin- del, Azotämie, Glu- cosurie,Proteinurie
118	24 g 8 Mo		kurz	x	

Tabelle 3: Zusammenfassung wichtiger Daten zur Streptozotocintherapie von 23 Patienten

B = biochemische Wirkung,

S = symptomatische Wirkung,

T = Tumorregression

x = Tumorregression wurde beobachtet, aber ohne Zeitangabe

+ = Wirkung hielt über den letzten Beobachtungstermin hinaus an.

Die applizierten Gesamtdosen lagen zwischen 4g (97/1) und 84g (93), wobei sich aber der letzte Wert aus den Dosen dreier Behandlungsabschnitte zusammensetzt, die über 3 1/2 Jahre verteilt sind. Deshalb wurde diese hohe Summendosis nicht zur Berechnung des Mittelwertes herangezogen, der eine durchschnittliche Gesamtdosis von 14,75g ergab. Zum größten Teil wurden die Einzeldosen intravenös appliziert, in einigen Fällen aber auch intraarteriell.

Die erwarteten Wirkungen, die sich durch deutlichen Anstieg des Nüchternblutzuckers bzw. Abfall des IRI-Spiegels, durch Besserung der hypoglycämischen Symptome oder durch meßbare Verringerung der Tumorgröße manifestierten, wurden bei 15 Patienten (65%) für die Dauer von mindestens 1 Monat beobachtet. Kürzer anhaltende Erfolge traten bei 5 Patienten ein (22%). Bei 3 Patienten (97/2,3 und 4) stellte sich kein klinischer Effekt ein.

Die Wirkungskdauer bei mindestens einmonatigem Therapieerfolg nahm bezüglich der biochemischen Wirkung (Blutzuckeranstieg, IRI-Abfall) einen Zeitraum von durchschnittlich 6,3 Monaten ein. Der symptomatische Therapieerfolg hielt im Mittel 7,1 Monate an. Bei der Beurteilung dieser Zahlen ist zu berücksichtigen, daß bei 7, also fast der Hälfte der Patienten, dieser Zeitabschnitt nicht durch den Eintritt des prätherapeutischen Zustan-

des, sondern durch den Termin der letzten Kontrolluntersuchung beendet wurde, woraus man schließen kann, daß die Wirkung noch länger anhielt (in Tabelle 3 sind solche Zahlen durch + gekennzeichnet). So erklärt sich auch die Diskrepanz zu den Ergebnissen von Broder (19 s. Tabelle 5). Das dritte Wirkungskriterium, die objektive Verkleinerung des Tumors, wurde bei 11 Patienten erfüllt. Das entspricht 43,5% der mit Streptozotocin behandelten Patienten. Die Dauer der Tumorregression ist nur bei 4 Kranken dokumentiert und lag im Durchschnitt bei 8 Monaten. In den meisten Fällen wurde der Nachweis szintigraphisch bzw. arteriographisch erbracht.

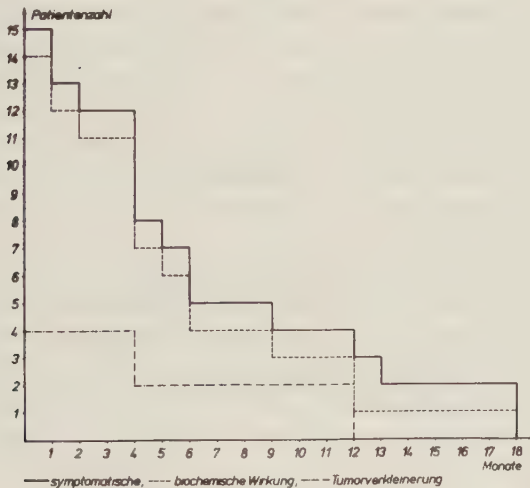


Abbildung 6: Dauer verschiedener Wirkungskomponenten nach Streptozotocinmedikation bei 15 Patienten mit erfolgreicher Therapie.

Angaben über unerwünschte Wirkungen von Streptozotocin liegen bei 18 der 23 behandelten Patienten vor, das sind 86%. Dreimal wurden keine unerwünschten Wirkungen beobachtet. Die häufigsten akut nach den ersten oder nach allen Injektionen auftretenden toxischen Erscheinungen waren Nausea und Erbrechen, die meist bald abklangen. Davon waren 11 Patienten betroffen oder 52% der 21 auswertbaren Fälle. In einem Fall (93) dauerte dieser Zustand 3 Wochen an mit steigender Intensität, bei einem anderen Patienten (111) wird über Intensitätszunahme dieser Symptome nach jeder weiteren Injektion berichtet. Als weitere akute Folge der Medikation erlebten 4 Patienten eine dem Blutzuckeranstieg vorausgehende, verstärkte Hypoglycämie. Diese Erscheinung wurde auch im Zusammenhang mit einem Anstieg des Insulinspiegels beobachtet (21, 93) und als Folge einer massiven Freisetzung von Insulin aus zerstörten Inselzellen gedeutet (93 und 98).

Die chronischen Nebenwirkungen spielten sich hauptsächlich an der Niere ab. 52% zeigten Anzeichen toxischer Nierenschädigung, die im Einzelnen in Tabelle 4 aufgeführt sind.

Ein Patient erlag einem Nierenversagen, das sich als Folge der toxisch bedingten Tubulusdegeneration entwickelte. Die Leberfunktion verschlechterte sich bei 2 Patienten im Laufe der Therapie. Weitere unerwünschte Wirkungen und ihre Häufigkeit sind in Tabelle 4 zusammengestellt.

UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN = UW	PATIENTEN ZAHL	PROZENT
<u>akute, vorübergehende UW</u>	15	71
Nausea, Erbrechen	11	52
initiale Hypoglycämie	4	19
<u>chronisch entstehende UW</u>	13	62
toxische Nierenschädigung	11	52
Proteinurie	4	19
renale Glucosurie	3	14
Aminoacidurie	2	9,5
Azotämie	2	9,5
renaltubuläre Acidose	1	4,8
Diabetes insipidus	1	4,8
Creatininanstieg	1	4,8
Tubulusdegeneration	1	4,8
letales Nierenversagen	1	4,8
Leberfunktionsstörung	2	9,5
<u>sontige UW</u>	5	24
Bauchkrämpfe, Diarrhoe	1	4,8
Ileus	1	4,8
Fieber	3	14
keine UW	3	14
nur initiale UW	2	9,5

Tabelle 4: Unerwünschte Wirkungen von Streptozotocin
bei 18 Patienten

Mit der Streptozotocintherapie bei Inselzellkarzinomen wurden am National Cancer Institute, Cancer Therapie Evaluation Branch, Bethesda, Maryland, umfassende Erfahrungen gesammelt und in zwei Arbeiten von Broder und Carter in den Jahren 1971 und 1973 veröffentlicht (19 und 25). Die mit den vorliegenden, aus der Literatur ermittelten Ergebnissen vergleichbaren Daten aus diesen Arbeiten sind in Tabelle 5 gegenübergestellt. Die Untersuchung von 1971 (25) enthält Informationen über die Streptozotocinbehandlung von 20 malignen Insulinomen. Aus Tabelle 5 ist ersichtlich, daß die Erfolgsquoten sowohl bezogen auf die biochemisch/symptomatische Wirkung, wie auch auf die Tumorregression, gegenüber unserer und auch der Arbeit von Broder (19) um etwa 20% höher liegen. In die beiden letztgenannten Arbeiten gingen jedoch nur solche Fälle als Therapieerfolg ein, bei denen die Wirkung mindestens einen Monat hielt, während bei Carter (25) keine Einschränkung angegeben ist.

Als häufigste toxische Wirkungen wurden auch dort Nausea und Erbrechen einerseits und Nierenschädigung andererseits beschrieben, wobei letztere die wichtigste dosisbegrenzende unerwünschte Wirkung darstellte.

In der 1973 veröffentlichten großen klinischen Studie (19) werden detaillierte Angaben über die Ergebnisse der Streptozotocintherapie bei 39 Patienten mit insulinsezernierendem Inselzellkarzinom gemacht. Die höhere Inzidenz von Nebenwirkungen, die aus Tabelle 5 im Vergleich mit den vorliegenden Ergebnissen hervorgeht, dürfte ihre Ursachen in der größeren Vollständigkeit und Detailliertheit der Angaben haben. Ferner wurden die Untersuchungsprogramme aufeinander abgestimmt, während Art und Anzahl der Untersuchungen auf Nebenwirkungen und die Genauigkeit der Dokumentation in den publizierten Fallbeschreibungen außerordentlich differieren.

Neben den in Tabelle 5 mitgeteilten Ergebnissen können noch weitere wichtige Informationen aus der Arbeit (19) entnommen werden.

	EIGENE ZU- SAMMENSTEL- LUNG	CARTER (25)	BRODER (19)
Gesamtdosis in g	4 - 84	1 - 40	
<u>Therapieerfolg:</u>			
biochemisch	61%		
symptomatisch	65%	85%	64%
Tumorregression	43,5%	70%	50%
<u>Wirkungsdauer in Monaten</u>			
biochemisch	6,3		
symptomatisch	7,1		10
Tumorregression	8		13
<u>Unerwünschte Wirkungen</u>	86%		98%
Nausea, Erbrechen	52%		94%
Hypoglycämieverstärkung	19%		22%
Nephrotoxizität	52%		65%
letale Nephrotoxizität	4,8%		11%
Hepatotoxizität	9,8%		67% ⁺

Tabelle 5: Ergebnisse der vorliegenden Arbeit und zweier klinischer Studien des National Cancer Institute, Bethesda, Maryland, zur Streptozotocintherapie.

+ = reversible Verschlechterung der Leberfunktion.

Die durchschnittliche Zeit bis zum Wirkungseintritt betrug 17 Tage und bis zum Wirkungsmaximum 35 Tage. Man konnte ferner zeigen, daß sich die mittleren Überlebenszeiten, sowie die 1-Jahres-Überlebensraten für die "responders" gegenüber den "non- responders" signifikant verbesserten.

In Hinblick auf die geringe therapeutische Breite und die hohe Toxizität von Streptozotocin empfiehlt die Cancer Therapie Evaluation Branch folgende Richtlinien für die Anwendung des Medikaments (nach 19)

1. Indikation: Die Therapie sollte auf inoperable und metastasierende Fälle beschränkt werden. Als Hilfsmedikament für die Operation kann es bis jetzt nicht empfohlen werden.
2. Kontraindikation: Vorbestehende Nierenerkrankungen sind eine relative Kontraindikation. Modifizierung des Therapieplanes entsprechend dem klinischen Bild ist nötig.
3. Dosierung: In den ersten 4 Wochen intravenöse Dosen von 1 g/m^2 Körperoberfläche, einmal wöchentlich. Später keinesfalls Einzeldosen über 2 g/m^2 .
4. Therapieüberwachung: Genaue Überwachung der Nierenfunktion einmal wöchentlich während und nach der Medikation. Frühzeichen der toxischen Nierenschädigung dürfte eine leichte Proteinurie sein. Zusammen mit signifikanter Veränderung anderer Parameter der Nierenfunktion sollte sie Anlaß zur Unterbrechung der Behandlung sein, bis die Werte wieder ihre alte Höhe erreicht haben. Dabei ist die Akuität der tumorbedingten Krankheitsercheinungen in Rechnung zu stellen. Ähnliche Vorsichtsmaßnahmen sind für die Leber- und Knochenmarkstoxizität zu ergreifen.
5. Gleichzeitige Gabe anderer nephrotoxischer Substanzen ist zu vermeiden.
6. Da die Knochenmarksdepression nicht signifikant ist, eignet sich das Präparat gut zur Kombination mit anderen Tumorchemikalien, da theoretisch volle Dosen beider Substanzen gegeben werden können.

Sibay (103) fand im Tierversuch einen carzinogenen Effekt von Streptozotocin, wovon auch bei anderen Autoren die Rede ist (98). Er ermahnt deshalb zur Vorsicht bei der Anwendung am Menschen, bevor eine mögliche Induktion der Kanzerogenese ausgeschlossen ist.

5.) Symptomatische Therapie der Hypoglycämie

a) Diazoxid

Diazoxid ist seit etwa 1968 am häufigsten im Gebrauch zur Kontrolle hypoglycämischer Symptome bei Kranken mit malignen Insulinomen, auch während der Therapie mit Streptozotocin (19). Es wirkt überwiegend durch direkte Hemmung der Insulinfreisetzung (63 und 102). Obwohl gute symptomatische Erfolge für einige Zeit möglich sind, wächst und metastasiert der Tumor weiter (63 und 19).

17 von 26 in den Jahren 1968 - 1973 medikamentös behandelten Patienten mit aktivem B-Zell-Karzinom wurden mit Diazoxid behandelt. Viele davon wurden später, nachdem Diazoxid wirkungslos war, mit Streptozotocin behandelt. Es wurden tägliche Dosen zwischen 100 und 1600 mg oral appliziert. Die durchschnittliche Tagesdosis lag bei 570 mg. Ein Drittel der auswertbaren Fälle konnte keinen Erfolg verbuchen, ein weiteres Drittel nur geringe oder kurz andauernde symptomatische Verbesserung. Bei dem verbleibenden Drittel dieser Patientengruppe war die Therapie erfolgreich für eine Zeit von einem Monat bis zu 4 Jahren. Im Durchschnitt dauerte die Wirkung 20 Monate an. Dies ist im Vergleich zu Streptozotocin viel, jedoch kam Streptozotocin in den meisten Fällen erst in fortgeschrittenen Stadien zur Anwendung. Es traten oft sehr problematische unerwünschte Wirkungen auf.

Am häufigsten wurden Nausea und Erbrechen bzw. Flüssigkeitsretention mit Ödemen oder Aszites beschrieben. Einmal mußte die Therapie wegen schwerem Erbrechen sofort wieder abgebrochen werden (93). Cardiale Komplikationen wie Sinustachycardie bzw. Herzinsuffizienz mit Lungenödem (83, 107) wurden beobachtet.

b) Chlorpromazin

Bisher ist nur ein Fall mit malignem Insulinom bekannt, bei dem eine Chlorpromazintherapie versucht wurde (62). Das Medikament bewirkte eine prompte Beseitigung der Hypoglycämie mit Rückkehr der Insulin- und Glucosewerte zur Norm. Unerwünschte Wirkungen wurden nicht beobachtet. Wegen der nachfolgenden Streptozotocinapplikation können keine weiteren Aussagen über die Wirkungsdauer gemacht werden. Die Autoren folgern, daß Chlorpromazin nützlich sein könnte zur symptomatischen Therapie bei Patienten mit malignem Insulinom, die Diazoxid nicht vertragen.

c) Insulinantagonistische Hormone

1966 schrieb Meythaler (81), vor allem beim malignen Insulinom sei die Applikation von ACTH und Rindensteroiden angezeigt, womit eine klinische Besserung und Eindämmung der schweren Krisen erreicht werden könne. Auch somatotropes Hormon sei mit vorübergehendem Erfolg angewendet worden. In den Jahren zwischen etwa 1953 und 1967 wurden dementsprechend fast ausschließlich insulinantagonistische Hormone zur medikamentösen Therapie herangezogen, da außer Alloxan noch keine anderen Mittel zur Verfügung standen, wie Streptozotocin oder Diazoxid, die in den letzten Jahren den meisten Patienten mit malignem Insulinom appliziert wurden.

Cortison wurde in Tagesdosen zwischen 75 und 400 mg an-

gewendet. Von 8 behandelten Patienten konnte nur bei zweien ein symptomatischer Erfolg für 9 - 10 Monate erzielt werden (75 und 115). Bei zwei weiteren Patienten wurde eine kurze Besserung angegeben.

Prednison kam 5 mal in Tagesdosen zwischen 15 und 50 mg zum Einsatz, führte aber nur in einem Fall (108) zu einem dreimonatigen Therapieerfolg. Einmal war es kurz wirksam.

Dexamethason konnte bei 2 Patienten die Hypoglycämie für kurze Zeit kontrollieren und war ein weiteres Mal wirkungslos. Mit Glucagon, das 7 Patienten appliziert worden war, erzielte man zweimal einen positiven Effekt für zwei bzw. 5 Monate (64 und 6). Die angewandten Dosen lagen zwischen 2 und 60 mg täglich mit einem Mittelwert von 17,5 mg. Dreimal zeigte sich eine vorübergehende und zweimal keine Wirkung.

Bei 5 Patienten versuchte man, die Hypoglycämie durch Gabe von ACTH in den Griff zu bekommen, was jedoch nur zweimal für längere Zeit (1Jahr) gelang. Eine kurze Erleichterung war bei einem und bei zwei Patienten war keine Wirkung festzustellen.

Als weiteres Hypophysenhormon zog man zweimal STH zur Therapie heran, jedoch ohne Erfolg.

Die sehr spärlichen therapeutischen Effekte der insulin-antagonistischen Hormone machen es verständlich, daß diese Medikamente in der Behandlung des malignen Insulinoms in neuerer Zeit in den Hintergrund getreten sind.

V. Verlauf

1.) Dauer der spezifischen Anamnese:

Der von subjektiven Beschwerden belastete Zeitabschnitt vor der medizinischen Beobachtung ist bei den einzelnen Patienten sehr unterschiedlich lang. Manche Patienten mit plötzlichem Auftreten eines ersten hypoglycämischen Anfalles wurden anlässlich dieses perakuten Ereignisses ohne spezifische Anamnese in eine Klinik eingeliefert (Cleempoel (26), Balls (3), Leger (67), Karsh (57), Smith (107)). Andererseits wurden Fälle beschrieben, deren Anamnese über 10 Jahre zurückreicht, wie etwa bei Shaw (101) oder bei Hanson (49), der über eine spezifische Anamnese von 25 - 30 Jahren berichtet.

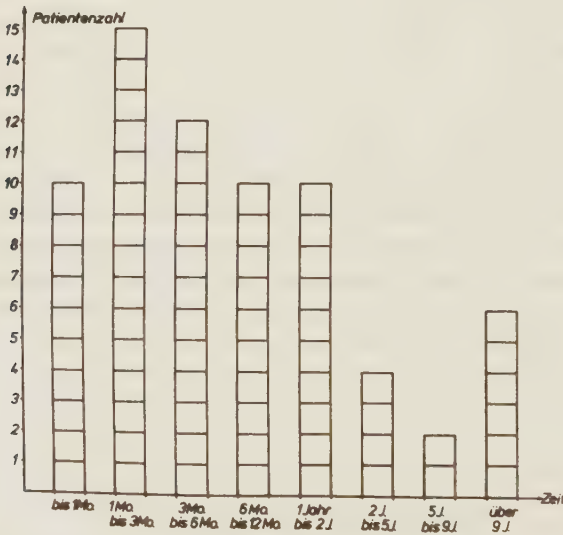


Abbildung 7: Dauer der spezifischen Anamnese

Die von Huizenga (52) veröffentlichte Krankengeschichte enthält eine 23-jährige Anamnese und Walter (118) und Mc Intosh (77) stellen je einen Patienten vor, der seit 10 Jahren über hypoglycämische Symptome klagt.

Die in der Abbildung 7 zusammengestellten Daten wurden aus 69 Anamnesen gewonnen. Bei 67% dieser Patienten lag der Symptombeginn nicht länger als 1 Jahr zurück, wobei dieser Abschnitt bei 14% unter einem Monat, bei 22% zwischen 1 und 3 Monaten, bei 17% zwischen einem Vierteljahr und einem halben Jahr und bei 14% zwischen einem halben und einem Jahr lag. In 14% der Fälle bewegte sich dieser Wert zwischen 1 und 2 Jahren und in nur 9% zwischen 2 und 9 Jahren. 9% der Patienten wiesen eine über 9 Jahre dauernde Anamnese auf. Zum Vergleich sei eine Arbeit von Morley (82) zitiert, mit der Aussage, daß die präoperative Anamnese bei malignen Insulinomen fast ausschließlich unter 2 Jahren liege.

2.) Intensität der Symptome zu Beginn der Erkrankung

In 72% der Fälle traten die ersten Symptome mit relativ geringer Intensität auf, Frequenz und Intensität der hypoglycämischen Attacken nahmen aber dann fortlaufend zu. 24% erlebten ein akutes, plötzliches Auftreten der Hypoglycämie und bei nur 4% war ein schleichender Beginn mit nur geringer Zunahme der Intensität zu beobachten.

3.) Rezidivhäufigkeit

Da bei den meisten der operierten Patienten bereits Metastasen vorlagen (s. Abschnitt: Therapie), ist es nicht

möglich, vom postoperativen Auftreten hypoglycämischer Symptome auf das Vorliegen eines Lokalrezidivs zu schließen. Von den 33 Patienten, bei denen eine Entfernung des Primärtumors oder des gesamten Pankreas vorgenommen worden war, kann nur in 12 Fällen eine Aussage in der Frage nach Lokalrezidiven gemacht werden und zwar aufgrund von nachfolgenden Operationen. Bei den anderen Patienten wurden entweder keine weiteren Operationen durchgeführt, so daß für symptomatische Rückfälle neben einem Rezidiv auch Metastasen verantwortlich sein können, oder die vorhandenen Informationen lassen eine diesbezügliche Entscheidung nicht zu.

In 4 der 12 auswertbaren Fälle trat nach einer durchschnittlichen Zeit von etwas mehr als 5 Jahren ein Lokalrezidiv auf. Bei einem dieser Patienten (59) entwickelte sich das Rezidiv erst nach 8 Jahren. Im Fall Eskelund (34, Fall 2) dauerte dieser Zeitraum über 7 Jahre. Bereits nach einigen Monaten, kam es bei dem von Simonin (106) beschriebenen Patienten zu einem Lokalrezidiv. Der vierte Kranke aus dieser Gruppe (17) war 14 Monate rezidivfrei. Die restlichen 8 Patienten zeigten innerhalb des Beobachtungszeitraumes kein Lokalrezidiv. Dieser Zeitraum dauerte im längsten Fall 10 Jahre (77). Der Patient von Bruns (21) wurde nur 4 Monate beobachtet und wies bei der letzten Probelaparatomie kein Rezidiv des Pankreastumors, aber Metastasen auf. Der Durchschnitt der angegebenen Beobachtungszeiträume beläuft sich auf etwa $3 \frac{1}{2}$ Jahre. Allerdings hatten alle außer 2 Patienten (34, Fall 2 und 49) hypoglycämische Symptome in dieser Zeit, da die Metastasen weiterwuchsen und Insulin produzierten. Im Fall von Smrcka (108) sistierte die Hypoglycämie, sobald die vorhandenen Lebermetastasen entfernt waren (s. auch Abschnitt: Therapie).

Daraus geht hervor, daß eine erfolgreiche und rezidivfreie Entfernung des Primärtumors in den wenigsten Fäl-

len zu einer Heilung führt, wenn nicht gleichzeitig vorhandene Metastasen beseitigt werden können.

4.) Metastasierung

Es ist bezeichnend für das maligne Insulinom, daß sehr früh Metastasen auftreten. Broder (18) fand zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei über 90% der Patienten Lebermetastasen. Bei dem hier zugrundeliegenden Patientengut wird in 79% der auswertbaren Fälle zum Zeitpunkt der Erstoperation von Metastasen berichtet, was etwa dem Datum der Diagnosestellung entspricht. Die Metastasen der restlichen Patienten wurden anlässlich einer späteren Operation (s. Abschnitt: Therapie) oder bei der Autopsie festgestellt.

Unter den Fallbeschreibungen der ausgewerteten 104 Patienten waren 8, aus denen die Lokalisation der Metastasen nicht zu ermitteln war. Die übrigen 96 Patienten hatten zu 94% Lebermetastasen. Regionäre Lymphknoten waren in 39% der Fälle betroffen und sonstige Organe bei 27%. Solche Organmetastasen wurden bei 18 Patienten (19%) im Bereich des Retroperitonealraumes gefunden, am häufigsten (bei 5 Patienten) in den Nebennieren.

LOKALISATION	EIGENE ERGEBNISSE		BRODER	HOWARD
	Zahl	%	%	%
<u>Leber</u>	90	94	100	86,5
<u>regionäre Lymphknoten:</u>	35	39		49
peripankreatische LK			16	
periaortale LK			16	

LOKALISATION	EIGENE ERGEBNISSE		BRODER	HOWARD
	Zahl	%	%	%
<u>Peritonealraum:</u>	9	9,5		
Peritoneum	3	3	21	
Mesenterium	3	3	5	
Omentum majus	3	3		
Diaphragma	1	1		
Magen	1	1	10	
Colon	1	1		
<u>Retroperitonealraum:</u>	18	19		
Nebennieren	5	5	10	
Aortenwand+paraaortal	3	3		
Milz	2	2	5	
Nieren	2	2		
Vena cava	2	2		
Pfortader	1	1		
Duodenum	1	1	5	
<u>Fernmetastasen:</u>	14	15		
Lunge	7	7	5	
Pleura	2	2	5	
Rückenmark	2	2		
Wirbelsäule	1	1		
Knochenmark	1	1	10	
Mediastinum	1	1	5	
Haut	1	1		
Epicard	1	1	5	
Schilddrüse	1	1	5	
Beckenorgane	1	1		

Tabelle 6: Lokalisation von Metastasen und ihre Häufigkeit bei 96 Patienten im Vergleich zu Ergebnissen von Broder (18) und Howard (51).

Absiedlungen im Peritonealraum wiesen 9,5% der Kranken auf. Fernmetastasen außerhalb des Abdomens wurden bei 14 Patienten (15%) beobachtet. Am häufigsten fand man sie in den Lungen, (bei 7 Patienten). Die einzelnen Lokalisationen sind in Tabelle 6 zusammengestellt.

Broder (21) stellte anhand von 19 autoptisch untersuchten Patienten fest, daß alle Lebermetastasen aufwiesen, während bei Diagnosestellung 93% der Fälle Absiedlungen in die Leber zeigten. Bei 21% wurden peritoneale Metastasen und bei je 16% lokale Absiedlungen im Abdomen, periaortale und peripankreatische Lymphknotenmetastasen gefunden. Weitere Ergebnisse sind in Tabelle 6 den eigenen Befunden gegenübergestellt.

Howard (51) fand bei 37 Patienten Lebermetastasen in 86,5% und Lymphknotenmetastasen in 49% der Fälle.

Die aus Tabelle 6 hervorgehenden Unterschiede zwischen den eigenen und den Ergebnissen Broders (18) sind teilweise darauf zurückzuführen, daß letzterer ausschließlich Autopsiebefunde verwendete, während das vorliegende Patientengut nur teilweise autoptisch untersucht worden war. Deshalb sind die Häufigkeiten der einzelnen Lokalisationen bei Broder (18) im allgemeinen höher.

5.) Überlebenszeiten

Aus 83 Fallbeschreibungen waren die Überlebenszeiten zu ermitteln. Allerdings wurden nur 61 Patienten bis zu ihrem Tod erfolgt. Über weitere 22 Patienten liegen Beobachtungen nur über einen bestimmten Zeitraum vor. Beide Gruppen wurden getrennt ausgewertet und jeweils die Überlebenszeiten vom Beginn der Symptome an und ab der Erstoperation zusammengestellt. Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 8 - 11 graphisch dargestellt.

Durchschnittlich überlebten die in Abbildung 8 erfaßten Patienten 34 Monate. Die einzelnen Zahlen liegen jedoch sehr weit auseinander.

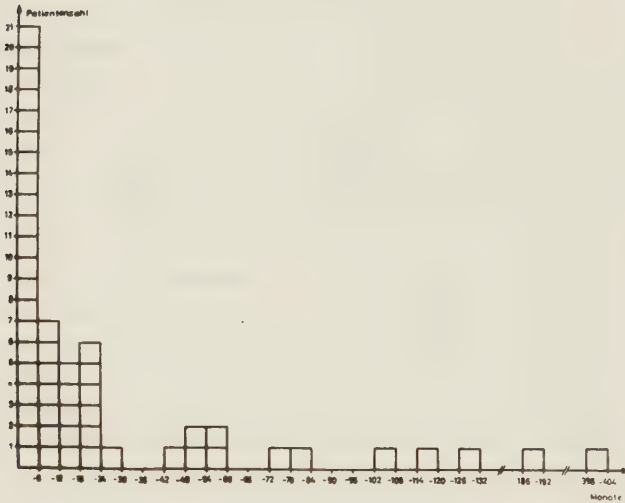


Abbildung 8: Überlebenszeiten von 52 Patienten ab Beginn der hypoglycämischen Symptome.

Während 3 Patienten (89, 26 und 3) schon einen Monat nach Symptombeginn und insgesamt 21 Kranke innerhalb des ersten halben Jahres verstarben, überlebten einige sehr lange. Huizenga (52) beschrieb beispielsweise einen Patienten, der nach Beginn der ersten Symptome noch 37 Jahre lebte.

In ähnlicher Weise sind auch die Überlebenszeiten nach der Erstoperation verteilt.

Nach der ersten Operation starben alle Patienten dieser Gruppe (Abbildung 9) außer 6 innerhalb von 1 1/2 Jahren. Zwei Patienten (101 und 121) lebten noch 8 Jahre und einer (59) 9 Jahre. Die durchschnittliche postoperative Überlebenszeit lag bei 15 Monaten.

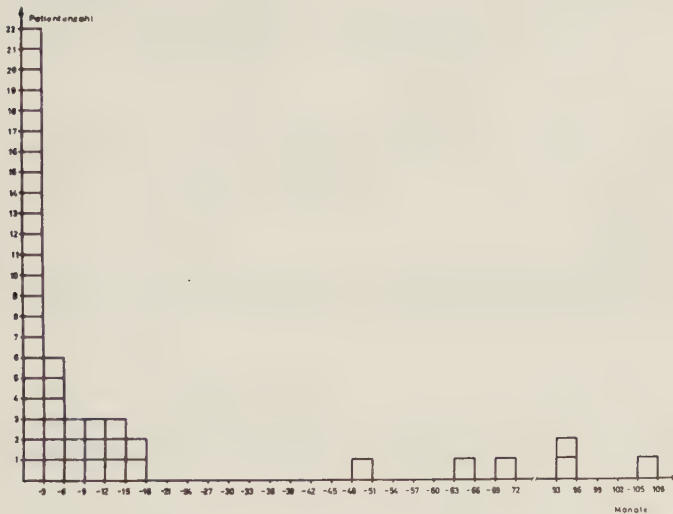


Abbildung 9: Überlebenszeiten von 45 Patienten nach der Erstoperation

Für diejenigen Patienten, deren Fallbeschreibungen vor 1960 veröffentlicht wurden, lag die durchschnittliche postoperative Überlebenszeit nach der ersten Operation bei 9,4 Monaten, für die nach 1960 publizierten Fälle bei 22,5 Monaten. Diese Verlängerung der Überlebenszeiten könnte teilweise auf Fortschritte in der medikamentösen Therapie zurückgehen.

Howard (51) fand 1950 eine mittlere Überlebenszeit von 10 Monaten nach Diagnosestellung, was ungefähr unserem Wert vor 1960 entspricht. Broder (18) errechnete 1973 30 Monate. Auch hier zeigt sich also eine deutliche Verbesserung der Lebenserwartung von Patienten mit malignen Insulinomen.

Die durchschnittliche Überlebenszeit ab Symptombeginn lag bei Broder (18) im Bereich von 38 Monaten.

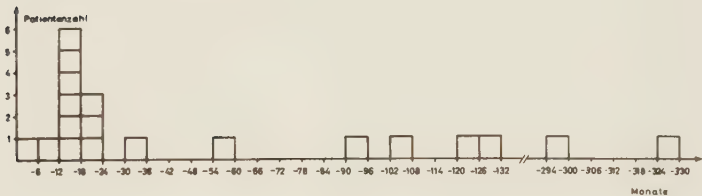


Abbildung 10: Beobachtungszeiträume ab Symptombeginn bei 21 Patienten, deren Todesdatum unbekannt ist

Bei den Patienten, die nicht bis zu ihrem Tod verfolgt wurden, waren die entsprechenden Beobachtungszeiträume durchschnittlich länger, als die Überlebenszeiten der vorgenannten Gruppe. Eb Symptombeginn errechnet sich ein Mittelwert von 82 Monaten und nach Erstoperation von 46 Monaten. Zum Teil ließe sich dieser deutliche Unterschied dadurch erklären, daß fast alle Fälle dieser Gruppe nach 1960 publiziert worden waren. Zum anderen sind die den beiden letzten Abbildungen zugrundeliegenden Kollektive zu klein, um vergleichbare Daten zu liefern.

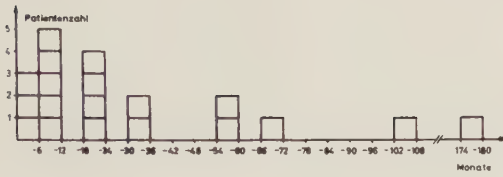


Abbildung 11: Beobachtungszeiträume bei 19 Patienten
ab Erstoperation

VI. Autopsie- und Biopsiefunde

1.) Makroskopische Charakteristika des Tumors

Lokalisation:

Von 83 malignen Insulinomen liegen Angaben über den Sitz des Primärtumors im Pankreas vor. In der überwiegenden Zahl der Fälle (90%) handelte es sich um solitäre Knoten, die bevorzugt, nämlich zu 43% vom Pankreasschwanz ausgingen. 14% der solitären Tumoren waren im Kopf des Pankreas lokalisiert und 12% im Körper des Organs. 14% blieben nicht auf eine Pankreasregion beschränkt, sondern befielen Körper und Schwanz (10%), Kopf und Körper (6%) oder alle drei Regionen (4%). Ein Tumor wies eine ektopische Lokalisation auf (2) und zwar retroperitoneal zwischen Pankreaskopf und Leber.

8 der ausgewerteten Fälle hatten multiple Karzinome, die von mindestens zwei verschiedenen Stellen des Organs ihren Ursprung nahmen. Zwei waren über das gesamte Pankreas diffus verteilt, viermal traf man multiple Knoten im Körper und Schwanz des Pankreas an. Je einmal waren Kopf und Körper bzw. nur der Schwanz betroffen.

Ähnliche Verhältnisse beschreibt Broder (18), der 45% der Karzinome im Pankreasschwanz, je 16% im Körper bzw. Kopf und 18% multipel lokalisierte Tumoren vorfand.

Größe:

Die Maße der Tumoren waren meist als Durchmesser in Zentimetern angegeben. Wenn mehrere Durchmesser bekannt waren, wurde der Mittelwert verwendet. Der kleinste Wert war 1,5 cm und der größte 10 cm. Als Durchschnitt der mittleren Durchmesser ergaben sich 5 cm. Zur Verteilung der Einzelwerte siehe Abbildung 12.

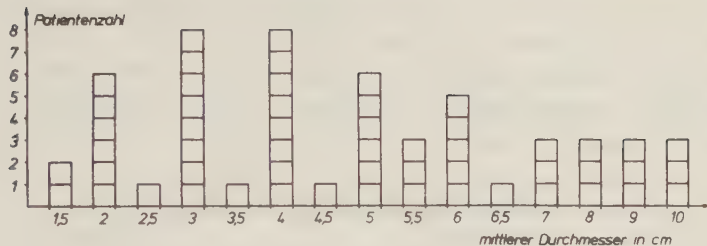


Abbildung 12: Mittlerer Tumordurchmesser bei 54 Patienten

Konsistenz:

Bei 10 Tumoren wird angegeben, daß sie von fester Konsistenz seien. Mason (75) beschreibt ein Inselzellkarzinom als festen Tumor mit gummiähnlicher Konsistenz. Weitere 9 Patienten wiesen Tumoren auf, die vom Pathologen als hart bezeichnet wurden. In den übrigen Fallbeschreibungen wurde keine Angabe zur Konsistenz des Tumors gemacht.

Farbe:

Zu diesem Punkt liegen sehr unterschiedliche Befunde von 17 Patienten vor. Am häufigsten taucht die Farbe grau in den Beschreibungen auf. Allerdings wird grau alleine nur viermal (30%) angegeben. Dreimal wurde der Tumor als weißlich grau beschrieben, einmal als gelblich grau und einmal als graurot. 4 Tumoren waren weiß, einer braun und einer bläulich. Zwei Karzinome wiesen unterschiedliche Farben nebeneinander auf, wie grau, gelb, weiß und pupur.

Bindegewebige Kapsel:

Aus nur 11 Fallbeschreibungen konnten diesbezügliche Angaben eruiert werden. Dreimal wurde eine intakte Kapsel beschrieben, in 5 Fällen war die Kapsel vom Tumor infiltriert und dreimal war der Tumor von keiner Kapsel umgeben.

Infiltratives Wachstum in die Umgebung des Organs:

Zum Zeitpunkt der Operation ist bei 11 von 82 Patienten eine Infiltration des Tumors in umgebende Gewebe beschrieben. Dieser Prozeß scheint also im Vergleich zur Metastasierung langsamer fortzuschreiten, da zu diesem Zeitpunkt fast 90% der Patienten Metastasen aufwiesen (s. Abschnitte Metastasierung und Therapie).

In weiteren 6 Fällen wurde ein solcher Befund autoptisch erhoben. Am häufigsten, nämlich in 5 dieser 17 Fälle (29%) drang das Karzinom ins peripankreatische Fett- und Bindegewebe ein. 4 Patienten (20%) zeigten invasives Tumorstadium im Bereich der Milz bzw. ihrer Hilusgefäße. Zweimal war die Colonwand betroffen und je einmal Duodenal- bzw. Magenwand, Mesenterium, Dünndarmwand und der ductus choledochus.

Sonstige makroskopische Merkmale:

Von 33 Tumoren mit auswertbaren Pathologieberichten zeigten 4 (12%) auf der Schnittfläche Blutungen. Neunmal (27%) wurden Nekrosen beobachtet.

2.) Histologie und Cytologie des Karzinoms

Anordnung der Tumorzellen:

Es stehen 36 Karzinome zum Vergleich zur Verfügung. In 47% der histologischen Präparate fand man Tumorzellen im soliden Verband als Inseln, Nester, Blätter, oder Haufen verschiedener Größe.

ZELLMUSTER	ANZAHL	%
<u>solide Zellverbände</u>	17	47
Inseln	7	19
Nester	5	14
Haufen	6	17
Blätter	2	5,5
<u>lineare Zellverbände</u> (Bänder, Stränge, Streifen)	18	50
<u>solide + lineare Strukturen</u>	9	25
<u>sonstige Beschreibungen</u>		
Acini	4	11
Tubuli	4	11
Trabekel	5	14
Alveolen	4	11
Läppchen	1	3
Büschel	1	3
netzartig	1	3
papillär	1	3
von "clear space" umgebene Zellgruppen	3	8

Tabelle 7: Anordnung der Tumorzellen bei 36 malignen Insulinomen

In Form von unregelmäßig anastomosierenden Bändern, Strängen oder Streifen ordneten sich die Zellen in 50% der Tumoren an, wovon die Hälfte, also 25%, gleichzeitig ein solides Zellmuster aufwies. Drei Autoren (28, 40 und 95) beobachteten, daß manche Zellgruppen in zystischen Hohlräumen gelegen oder von Endothelräumen ("clear space") umgeben waren, in denen vereinzelte Erythrocyten gesehen wurden.

Als weitere Zellmuster wurden Büschel und Läppchen je einmal beschrieben. Zusätzliche Charakteristika stellten 8 mal die Bildung gangähnlicher oder acinärer Strukturen dar, wie sie für exokrine Drüsen typisch sind. Von einem alveolären Muster war viermal die Rede. 5 Autoren trafen trabekuläre Gebilde an und je einer ein netzartiges bzw. papilläres Krebszellmuster. In 28% der Fälle erinnerte die Anordnung der Zellen ausschnittsweise oder ganz an die in normalen bzw. hyperplasierten Langerhans'schen Inseln vorliegenden Verhältnisse.

Blutgefäße:

Nur 11 Autoren gingen auf die Gefäßstruktur der Karzinome ein. Am häufigsten, nämlich 7 mal, fiel ein enger Kontakt des Gefäßsystems und insbesondere der Kapillaren zu den Tumorzellen auf. Dreimal wurde die Bildung sinusoider Kapillaren beobachtet, an die sich teilweise Tumorzellen palisadenartig anlagerten. Eskelund (34) beschrieb bei zwei Karzinomen blutgefüllte, von Tumorzellen ausgekleidete Hohlräume. Solche Verhältnisse fand auch Georgsson (43) im elektronenmikroskopischen Bild eines malignen Insulinoms.

14 von 33 histologisch untersuchten Tumoren zeigten eine Invasion der Krebszellen in Gefäße. Meist brachen die Tumorzapfen in Venen ein, aber auch andere Blutgefäße und Lymphgefäße wurden arrodirt.

Bindegewebiges Stroma:

Die Beschaffenheit des Bindegewebes innerhalb des Tumorknotens wurde in allen 23 Fällen mit diesbezüglichen Informationen als dicht, fibrös oder faserreich beschrieben. Lockeres, oder zellreiches Bindegewebe kam nicht zur Beobachtung. Zwei Tumoren boten das Bild eines szirrhösen Karzinoms, bei dem das kollagenreiche Bindegewebe überwog. In 26% der Fälle waren die Tumorzellen in ein dichtes Bindegewebe eingebettet, in 13% bildete das Bindegewebe Trabekel. Bindegewebige Streifen, Bänder oder Stränge durchzogen 13% der Tumoren. Zweimal wurden Streifen- und Trabekelbildung nebeneinander beobachtet. Unregelmäßig breite, oft sklerosierte Septen kamen in 17% und hyalinisierte Bindegewebsmassen in 13% der Fälle vor.

BINDEGEWEBSSTRUKTUR	ANZAHL	PROZENT
szirrhöser Tumor	2	9
Bindegewebbett für Tumorzellen	6	26
fibröse Trabekel	3	13
Streifen, Bänder, Stränge	3	13
Streifen + Trabekel	2	9
Septen, oft sklerosiert	4	17
hyalinisierte Bindegewebsmassen	3	13

Tabelle 8: Struktur des bindegewebigen Stromas im Karzinom von 23 Patienten

Degenerative Erscheinungen:

Elf der 33 auswertbaren Pathologieberichte enthielten Beobachtungen über degenerative Erscheinungen wie Hyalinisierung oder Kalzifikation. Hyalin wurde 7 mal beschrieben und 6 mal Verkalkungszonen im Tumor.

Cytologie des Karzinoms (33 Fälle):

Atypische Zellen werden in 33% der ausgewerteten Fallbeschreibungen angeführt, während 27% der Autoren eine Ähnlichkeit mit normalen Inselzellen mit einheitlicher Zellgröße und ovaler bis polygonaler Form hervorheben. Von 24 Karzinomen gelang bei 16 der Nachweis von β -Granula in den Tumorzellen. 8 mal war das Ergebnis negativ.

55% der Karzinome wiesen mehr oder weniger stark ausgeprägte Polymorphie der Tumorzellen auf. Nur einmal wird von einer Verschiebung der Kern-Plasma-Relation zugunsten des Kerns gesprochen.

Hyperchromatische Zellkerne wurden in 42% und deutliche Nucleoli in 30% der Fälle erwähnt. Bei 30 Tumoren wurden Informationen über Mitosen gegeben. Davon wiesen 4 Präparate keine Mitosen auf, 14 sehr wenige, 6 dagegen zahlreiche. Bei weiteren 6 Tumoren mit vorhandenen Mitosen wurden keine quantitativen Aussagen gemacht. Über die Hälfte der Karzinome zeigte also keine oder nur wenige Mitosefiguren.

Histochemischer Insulinnachweis im Tumor oder seinen Metastasen:

Bei 11 Patienten wird vom Versuch berichtet, im Karzinomgewebe des Primärtumors oder seiner Metastasen Insulin nachzuweisen, was in 9 Fällen gelang. Zweimal fiel diese Untersuchung negativ aus.

3.) Histologie der Metastasen

Lebermetastasen (34 Patienten):

Bei 14 Patienten unterschieden sich die Lebermetastasen histologisch nicht vom Primärtumor. Sechsmal wurden große Ähnlichkeiten mit normalen oder hyperplastischen Langerhans'schen Inseln festgestellt. Neun Autoren berichten von Lebermetastasen, die ein unregelmäßiges und histologisch maligneres Bild boten als die zugehörigen Primärtumoren. Das Bindegewebe der Metastasen war einmal reichlich und locker, viermal jedoch sehr spärlich. Dreimal wurden zentrale Nekrosen beschrieben, viermal Hyalin, zweimal Kalzifikationen und einmal eine zentrale Hämorrhagie. Von insgesamt 12 Fällen, bei denen der Nachweis von β -Granula in den Metastasenzellen versucht worden war, gelang die Darstellung 10 mal.

Lymphknotenmetastasen:

Es liegen nur 6 histologische Untersuchungsergebnisse von Lymphknotenmetastasen vor. Davon glichen 5 Metastasen dem Primärtumor, eine Metastase zeigte das Bild normaler Langerhans'scher Inseln.

4.) sonstige Autopsiebefunde

An den restlichen Langerhans'schen Inseln:

Von den insgesamt 14 Autopsieberichten, die über den Zustand der außerhalb des Karzinoms gelegenen Langerhans'schen Inseln etwas aussagen, vermitteln 8 keinen pathologischen Befund. Regressive Störungen, wie Hypoplasie, Atrophie oder Degeneration wurden von 3 Autoren beschrieben. Nerenberg (85) beobachtete degranulierte B-Zellen.

Veränderungen im Sinne einer Fibrosierung bzw. Zirrhose des Organs mit Einschluß von Inseln zusammen mit exokrinem Pankreasgewebe innerhalb des Bindegewebes (28) und Verdrängung durch fibrokollagenes Gewebe wurden beschrieben.

An anderen endokrinen Drüsen:

Ein Drittel der Patienten, von denen diesbezügliche Informationen gegeben wurden, zeigten keine Veränderungen an anderen Hormondrüsen. 6 Autoren berichten von einer Nebennierenhyperplasie, die wahrscheinlich mit einer ektoptischen ACTH-Produktion in Zusammenhang steht (74 und 118). Vierweg (116) erschien es ebenfalls wahrscheinlich, daß die beobachtete Nebennierenrindenhyperplasie auf diesem Wege entstanden ist. Balls (3), dessen Patient schon vor Beginn der Hypoglycämie ein Cushing-Syndrom zeigte, sprach die Möglichkeit an, daß infolge der vermehrten Glucocorticoidsekretion der Nebennierenrinden eine Inselzellhyperplasie als Ausdruck der Gegenregulation und auf dessen Boden das maligne Insulinom entstand. Außerdem fand man bei diesem Patienten noch eine Hypophysenvorderlappenhypertrophie, so daß eine ektoptische ACTH-Sekretion in diesem Fall unwahrscheinlich ist.

Veränderungen in der Hypophyse wurden in 2 weiteren Fällen gefunden. Einmal fiel eine ausgeprägte Basophilie auf und einmal ein Hypophysentumor, im Rahmen einer multiplen endokrinen Adenomatosis (52) mit einem Nebenschilddrüsenadenom. Smith (107) berichtet ebenfalls von einer Patientin mit multipler endokriner Adenomatosis, die schon seit ihrer Kindheit an hypoglycämischen Anfällen litt. Bereits mit 6 Jahren entfernte man 2/3 des Pankreas wegen einer B-Zellhyperplasie. Mit 11 Jahren trat die Hypoglycämie wieder auf, diesmal aufgrund eines B-Zell-Adenoms, das entfernt wurde. Schließlich wurde im zwanzigsten Lebensjahr ein infiltrierendes, metastasierendes B-Zellkarzinom gefunden.

Die einzelnen Autopsiebefunde an endokrinen Drüsen sind in Tabelle 9 zusammengestellt:

BEFUND	ANZAHL
Nebennierenrindenhyperplasie	6
keine Veränderung	5
Hypophysentumor bzw. Basophilie	3
multiple endokrine Adenomatosis	2
Nebennierenrindenversmälnerung	1

Tabelle 9: Autopsiebefunde an endokrinen Drüsen bei 15 Patienten

Die folgende Tabelle gibt über Befunde an nichtendokrinen Organen Auskunft:

ORGAN	VERÄNDERUNG	ANZAHL
Nieren	Glycogenspeicherung	2
	Degeneration der Tubulusepithelien	3
Leber	Glycogenspeicherung	3
	spärliche Glycogenspeicher	1
	Biliäre Zirrhose	1
Pankreas	Pankreatitis	1
	Nekrose	1
Muskel	Degenerative Myositis	1

Tabelle 10: Autopsiebefunde an nichtendokrinen Organen bei 14 Patienten

Die degenerativen Erscheinungen an den Tubulusepithelien der Niere waren in 2 der aufgeführten 3 Fälle (21 und 117) wahrscheinlich Folgen der vorausgegangenen Streptozotocinmedikation.

5.) unmittelbare Todesursachen

Von den 30 Patienten, deren Todesursachen bekannt sind, starben fast die Hälfte (43%) im Coma hypoglycemicum.

TODESURSACHE	ANZAHL	PROZENT
Hypoglycämisches Coma	13	43
<u>Karzinom:</u>	2	7
Hämorrhagie durch Gefäßarrosion	1	3
Ileus durch Darmobstruktion	1	3
Postoperative Komplikationen	5	17
<u>Sonstige Ursachen:</u>	6	20
Nierenversagen	2	7
Lungenembolie	2	7
Herdpneumonie	1	3
Klinische Erschöpfung	1	3
Herz-, Kreislaufversagen	4	13

Tabelle 11: Unmittelbare Todesursachen von 30 Patienten mit malignen Insulinomen

Nur zweimal konnte das Karzinom direkt für den Tod des betreffenden Patienten verantwortlich gemacht werden und zwar durch Obstruktion des Darmes mit Ileus in einem Fall (64) und durch Gefäßarrosion und letaler Hämorrhagie im zweiten Fall (54). Nierenversagen war bei 2 Patienten die Todesursache, wobei einmal (117) die vorausgegangene Streptozotocinmedikation zu diesem Zustand führte.

Weitere Todesursachen sind aus Tabelle 11 zu entnehmen.

VII. Diskussion

1.) Abgrenzung des malignen Insulinoms vom benignen Adenom

Alters- und Geschlechtsverteilung

Wie aus Abbildung 13 hervorgeht, liegt der Altersgipfel der Karzinompatienten bei etwa 50 Jahren, während die Altersverteilung der Adenompatienten zusätzlich einen zweiten Gipfel zwischen 30 und 35 Jahren aufweist (81).

Adenome kommen bei beiden Geschlechtern etwa gleich häufig vor (51 und 61), unter den Karzinompatienten fanden sich um 9% mehr Männer.

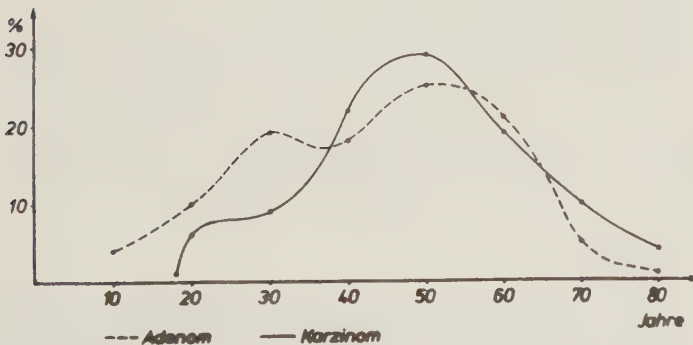


Abbildung 13: Altersverteilung von 103 Karzinompatienten im Vergleich zu der bei 442 Adenompatienten von Meythaler (81) gefundenen Verteilungskurve

Subjektive Beschwerden:

Da sich die Symptomatik des B-Zelladenoms auf die Erscheinungen des Hyperinsulinismus beschränkt, die auch beim Karzinom im Vordergrund stehen, sind keine qualitativen Unterschiede zu erwarten. Eine besonders schwere Hypoglycämie mit rasch fortschreitender Intensitätszunahme spricht jedoch eher für ein Karzinom (61). Alle nicht hypoglycämiebedingten, beim malignen Insulinom auftretenden Symptome sind von großer differentialdiagnostischer Bedeutung.

Palpation:

Die bei 58% der Karzinompatienten gefundene, teilweise exzessive Hepatomegalie ist durch Lebermetastasen bedingt und tritt folglich beim Adenom nicht auf. Wenn ein Pankreastumor durch die Bauchdecken palpabel ist, so spricht das eher für ein Karzinom, als für ein Adenom, da letztere meistens Durchmesser zwischen 1 und 2 cm aufweisen (61) und somit nur in den seltensten Fällen der direkten körperlichen Untersuchung zugänglich sind. Aber auch die pankreatischen Primärtumoren der malignen Insulinome waren nur in 10,5% der Fälle tastbar.

Laborbefunde:

Die Blutzuckerwerte sind mit einem Durchschnitt von 28 mg/100 ml bei den Karzinomen niedriger als bei den Adenomen. Der Verteilungsgipfel der Glucosekonzentrationen von 422 Adenompatienten (81) lag bei etwa 40 mg/100 ml (s. Abbildung 14).

Auch die Blutspiegel des Immunoreaktiven Insulin (IRI) unterscheiden sich bei benignen und malignen Insulinomen. Anhand des vorliegenden Patientenkollektivs wurde ein IRI-Durchschnittswert von 228 μ U/ml errechnet, der

deutlich über dem von Sherman (102) mitgeteilten mittleren IRI- Spiegel bei Adenompatienten von $40 \mu\text{U/ml}$ liegt.

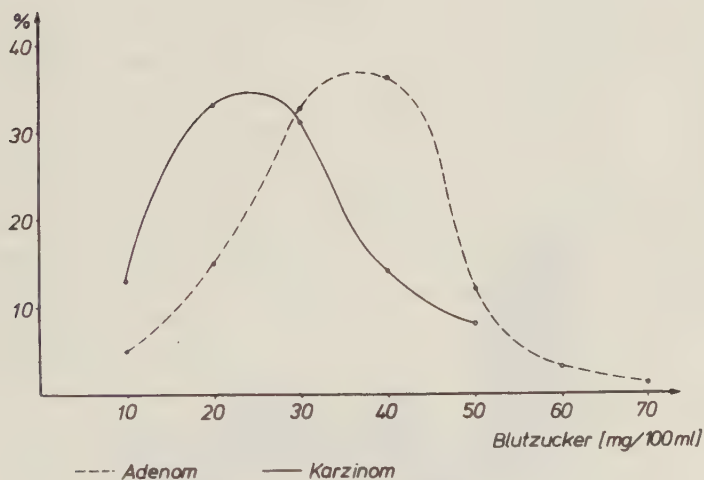


Abbildung 14: Blutzuckerwerte von 95 Karzinomen und 442 Adenompatienten (81)

Da Inselzelltumoren die einzigen Veränderungen sind, die mit einer Erhöhung des Anteils der Proinsulinähnlichen Substanzen am IRI einhergehen (47), wird die Fraktionierung des IRI gelegentlich zur Abgrenzung anderer Hypoglycämieursachen herangezogen. Diese Methode ist besonders bei niedrigen IRI-Werten von Bedeutung, die dadurch zustandekommen, daß die hohen Proinsulinanteile nur eine geringe Kreuzreaktion mit dem Insulin im Radioimmunoassay zeigen.

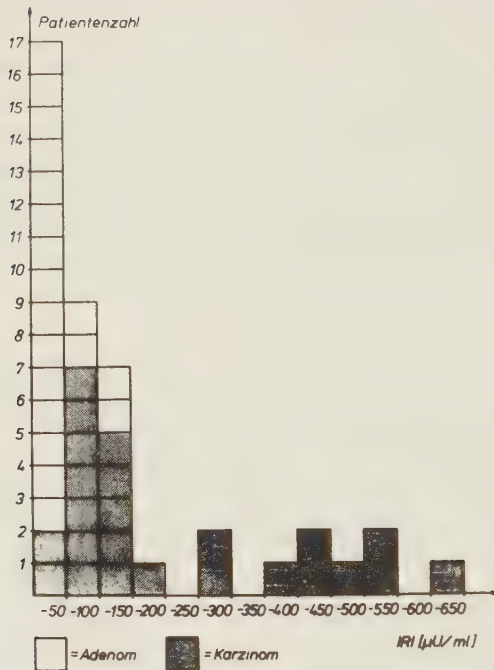


Abbildung 15: IRI-Spiegel bei 24 Patienten mit malignem und 19 Patienten mit benignem Insulinom (102)

Während bei Gesunden ein durchschnittlicher Proinsulinanteil am IRI von 7,7% gefunden wurde, belief sich dieser Wert für Insulinompatienten mit benignem Tumor auf 36,6% (102). Bei Patienten mit B-Zellkarzinomen wurden die höchsten Spiegel an "Proinsulinlike Material" beobachtet, die 89% bzw. 80% des IRI darstellten (47).

Lazarus (66) berichtet von einem Patienten, dessen Proinsulinanteil 85% einnahm und bei Sherman (102) wird von 62% bzw. 76% gesprochen. Allerdings wurden in dieser Studie auch relativ hohe Einzelwerte bei benignen Tumoren gemessen, wie 78%, 75% und 61%. Hohe Proinsulinspiegel dürften aber trotzdem ein wichtiger differentialdiagnostischer Hinweis auf das Vorliegen eines malignen Insulinoms darstellen.

Radiologische Untersuchungen:

Die angiographische Abgrenzung maligner von benignen Insulinomen ist schwierig. Jedoch können aus dieser Untersuchung wichtige Hinweise auf die Malignität des Tumors gewonnen werden. Im allgemeinen sind maligne Insulinome größer als Adenome. Ferner weisen sie meist mehr zusätzliche Tumorgefäße auf und sind deshalb angiographisch besser darstellbar (14). Deutsch (31) beobachtete an zwei hormonell inaktiven Inselzellkarzinomen, die aber nach Boijesen (14) das gleiche Bild wie insulinproduzierende Malignome bieten, ein Netzwerk großer, pathologischer Gefäße, die sich von dem feinen retikulären Netzwerk benigner Adenome (31) unterscheiden. Auch Smith (107) fielen gewundene und disorganisierte Gefäße auf. Während Adenome gut abgegrenzte Schatten bilden (31), sind die Grenzen der angiographischen Darstellungen bei den Karzinomen nicht genau definiert (30).

Die Anfärbung der kapillären Phase wurde von Deutsch (31) als weniger homogen geschrieben, als bei den Adenomen, doch sei diese Erscheinung nicht unbedingt ein Malignitätszeichen, da es nicht immer deutlich ausgeprägt ist. Ähnliches gilt für die frühe venöse Füllung des Tumors mit Kontrastmittel. Eine wesentliche Hilfe in Differentialdiagnose ist die Darstellung von Lebermetastasen, die schon bei sehr geringer Größe (weniger als 5 mm im Durchmesser) nachgewiesen werden können (14).

nach eigenen Ergebnissen konnten bei 75% der radiologisch untersuchten Patienten Lebermetastasen dargestellt werden.

Dauer der spezifischen Anamnese:

Patienten mit einem malignen Insulinom neigen zu einer deutlich kürzeren Symptombdauer als solche mit benignen Tumoren (30). Porter (88) fand eine durchschnittliche Anamnesendauer von 3 1/2 Jahren bei Adenompatienten im Gegensatz zu weniger als 1 Jahr bei den meisten Karzinomträgern. Bei 67% der Patienten mit malignen Insulinomen lagen die ersten Symptome nicht länger als 1 Jahr und in 81% nicht länger als 2 Jahre zurück. Allerdings streuen die Werte der Adenompatienten ähnlich weit.

White (121) ermittelte Zeiten zwischen 4 Monaten und 20 Jahren für die prädiagnostische Symptombdauer von Adenompatienten.

Bei Tompkins (112) ergab sich ein Durchschnitt von 3,8 Jahren und bei Morley (82) von über 4 Jahren in 75% der Adenomfälle.

Intensität der hypoglycämischen Symptome:

Ein Verlauf mit rasch zunehmender Schwere der Hypoglycämie spricht für ein Karzinom. Der Krankheitsverlauf kann aber auch sehr langsam sein und sich nicht von demjenigen beim Inselzelladenom unterscheiden. Eine progressive Intensitätssteigerung konnte aus 72% der ausgewerteten Anamnesen von Karzinompatienten ermittelt werden. 24% erlebten ein akutes, plötzliches Auftreten der Hypoglycämie und bei nur 4% war ein schleichender Beginn mit nur geringer Zunahme der Intensität zu beobachten.

Lokalisation:

Adenome sind gleichmäßig über die drei Pankreasabschnitte verteilt (61) als die Karzinome. Meythaler (81) fand von 363 Adenomen mit bekannter Lokalisation 29% im Kopf, 30% im Schwanz und 25% im Körper des Pankreas. Bei den Karzinompatienten des vorliegenden Kollektivs waren dagegen 43% der Tumoren im Schwanz, 14% im Kopf und 12% im Körper des Organs lokalisiert.

Form:

Maligne Insulinome sind häufiger gelappt als Adenome (119), die meist rund und gut abgegrenzt sind (36).

Größe:

Der Durchmesser der Adenome liegt zwischen 1,2 mm und 15 cm (36, 119), im allgemeinen schwankt die Größe jedoch zwischen 1 und 2 cm (36, 61, 119). Im Mittel haben die Karzinome einen Durchmesser von 5 cm.

Farbe:

Die Schnittfläche der Adenome weist bei den einzelnen Tumoren unterschiedliche Farben auf (91), die aber in jedem Fall intensiver sind als die Färbung des umliegenden, weißlich schimmernden Pankreasgewebes (79). Die Karzinome sind tiefer gefärbt als die Adenome und erscheinen zellreicher (119).

Bindegewebige Kapsel:

Zwar gehört zu den von Warren (120) festgelegten Kriterien eines Inselzelladenoms die Anwesenheit einer definierten Kapsel, aber bei den sogenannten malignitätsver-

dächtigen oder intermediären Adenomen mit klinisch benignem Verlauf (s. Malignitätskriterien) wird häufig Unvollständigkeit oder Fehlen der Kapsel beobachtet (79), wie dies auch bei Karzinomen der Fall ist. Andererseits können auch Karzinome eine intakte Kapsel aufweisen, so daß eine Differentialdiagnose aufgrund dieses Kriteriums nicht möglich ist. Trotzdem ist das Vorliegen eines Karzinoms wahrscheinlicher, wenn eine bindegewebige Kapsel fehlt oder vom Tumor infiltriert ist. Ähnlich verhält es sich mit dem infiltrativen Wachstum der Geschwülste in die Umgebung des Organs, die auch bei benignen Adenomen beobachtet wird (91), allerdings nicht so oft wie bei Karzinomen.

Anordnung der Tumorzellen:

Bei Adenomen sieht man wie bei den malignen Tumoren verschiedenartige Zellmuster. Häufig trifft man solide, einfache Adenome, die in Form, Aufbau und Zellstruktur weitgehend den Langerhans'schen Inseln gleichen (79, 91). Aber auch die Karzinome erinnern in ihrer Zellstruktur in 28% der Fälle an normale oder hyperplastische Inseln. Trabekuläre, band- oder ballenartige Anordnung der Geschwulstzellen sind bei benignen (79) und malignen Insulinomen gleichermaßen üblich. Es lassen sich also keine Unterschiede von differentialdiagnostischem Wert erarbeiten.

Im Aufbau des bindegewebigen Stromas und der Gefäße konnten keine Unterschiede gefunden werden.

Gefäßinvasion:

Eine Invasion der Geschwulstzellen in Gefäße, die nach eigenen Ergebnissen in 14 von 23 Fällen gesehen wurde, ist bei Adenomen seltener. Sieracki (104) beobachtete nur dreimal bei insgesamt 11 Adenomen eine Gefäßinvasion.

Degenerative Erscheinungen:

Hyalinisierung und Kalzifikation sind häufig in Adenomen angetroffene Erscheinungen, die beim Karzinom selten sind (104). Fibrose ist in beiden Tumoren gleich häufig.

Zellbesonderheiten:

Bei den hier ausgewerteten Karzinomen waren cytologische Malignitätszeichen wie Atypie, oder Polymorphie, Hyperchromasie der Zellkerne, deutliche Nucleoli oder Mitosen nicht sehr ausgeprägt und verursachten in vielen Fällen kein typisch malignes Zellbild. Nach Sieracki (104) unterscheiden sich die benignen Tumoren in diesem Punkt jedoch nicht von den Malignomen.

Die makroskopischen und mikroskopischen Unterschiede zwischen Adenomen und Karzinomen können zwar zur Differentialdiagnose beitragen, bedürfen aber der Ergänzung durch andere Methoden, die im allgemeinen vor der histologischen Untersuchung des Tumors eingesetzt werden. Am sichersten kann die Diagnose durch den palpatorischen, radiologischen oder operativen Nachweis von Metastasen gestellt werden.

2.) Prognose

Angesichts der sehr unterschiedlich langen Verläufe maligner Insulinome ist es schwierig, allgemeingültige Aussagen über die Prognose dieser Erkrankung zu machen.

Duff (32) kam zu dem Eindruck, daß das B-Zellkarzinom ein eher schnell wachsender Tumor sei, der schnell metastasiert und sich in benachbarte Gewebe ausbreitet. Auch Mc Intosh (77) und Fonkalsrud (41) stellten fest, daß beim malignen Insulinom mit Metastasen der Tod meist kurze Zeit (1 - 2 Jahre) nach Diagnosestellung eintritt.

Andererseits wachsen und metastasieren Inselzellkarzinome nach Flinn (39) oft langsam. Auch Howard (51) wies auf gelegentlich langsam wachsende maligne Insulinome hin. Aus der Beobachtung, daß endokrin aktive Inselzelltumoren gewöhnlich einen kurzen Verlauf zeigen, während die inaktiven Tumoren klinisch benigner sind und die Patienten auch nach Metastasierung lange überleben, leitete Porter (88) eine wesentliche ursächliche Beteiligung der unkontrollierbaren Hypoglycämie an der klinischen Malignität der aktiven Inselzellkarzinome ab. Diese Vermutung wäre auch vereinbar mit eigenen Ergebnissen bezüglich der unmittelbaren Todesursachen solcher Patienten, wonach etwa 43% im hypoglycämischen Koma starben.

Die Auswertung der ermittelten Überlebenszeiten von 64 Kranken mit malignen Insulinomen ergab übereinstimmend mit den Aussagen obengenannter Autoren, daß ein Großteil der Patienten (80%) innerhalb von 2 Jahren nach Diagnosestellung sterben. Innerhalb des ersten Jahres starben 44,5% (s. Abbildung 16). Diesen Zahlen, wie auch der Abbildung 16 liegen Daten sowohl der bis zum Tode verfolgten Patienten, als auch derer, die nur über einen mitgeteilten Zeitraum beobachtet wurden, zugrunde, so daß die Kurve in Abbildung 16 womöglich flacher abfällt. Die 5-Jahres-Überlebensgrenze erreichten 14% der Patienten. Nach 9 Jahren waren noch 3 der insgesamt 64 beobachteten Patienten am Leben und einer (77) lebte nach 15 Jahren noch. Sein Primärtumor war entfernt worden und weitere 6 Rezidiv- bzw. Metastasenoperationen folgten nach, jedoch ohne symptomatischen Erfolg.

Daß die Prognose entscheidend durch therapeutische Maßnahmen beeinflusst werden kann, läßt sich aus der Verlängerung der mittleren Überlebensdauer in den letzten Jahren gegenüber vor 1960 gewonnenen Zahlen entnehmen.

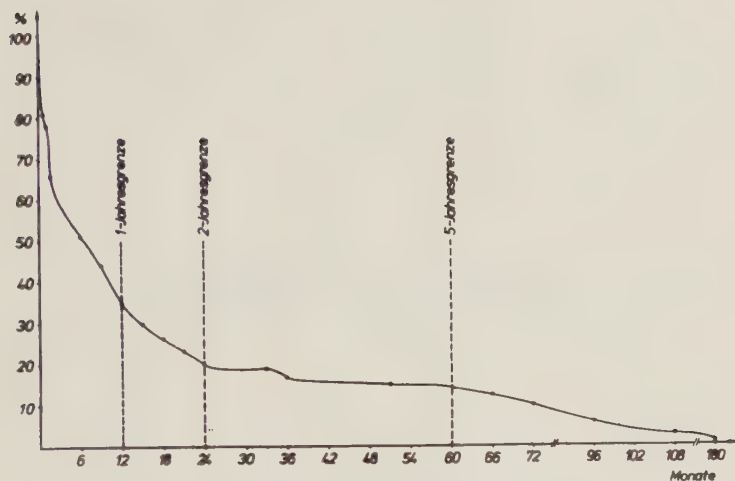


Abbildung 16: Gesicherte Überlebenszeit von 64 Patienten bezogen auf den Zeitraum nach der Erstoperation in Prozent der Gesamtzahl

Die medikamentöse Therapie, vor allem die Streptozotocinbehandlung kann für sich in Anspruch nehmen, ähnliche Tendenzen im Sinne einer Lebensverlängerung verursacht zu haben.

C. Zusammenfassung

Von den als "maligne Insulinome" veröffentlichten Kasuistiken wurden 104 Fälle ausgewertet, deren Malignität durch Metastasen zum Zeitpunkt der Operation oder post mortem bei der Autopsie bewiesen war.

Alters- und Geschlechtsverteilung:

Das Alter der Patienten lag zwischen 18 und 79 Jahren mit einem deutlichen Häufigkeitsgipfel um das 50. Lebensjahr. Das durchschnittliche Erkrankungsalter war 50,7 Jahre. Männer wurden um etwa 9% häufiger von der Krankheit betroffen als Frauen.

Symptomatik:

Neben den hypoglycämiebedingten Symptomen wurden am häufigsten (in 22%) abdominelle Schmerzen beschrieben, die teilweise schon vor Beginn der Hypoglycämie einsetzten. Seltener traten Erbrechen, Druckgefühle im Oberbauch und Ikterus auf. Endokrine Syndrome wie ein Cushing - Syndrom, ein Zollinger-Ellison-Syndrom und ein Carcinoid-Syndrom komplizierten bei etwa 15% der Patienten das Krankheitsbild. Teilweise konnte eine zusätzliche ektopische Produktion der entsprechenden Hormone in den Geschwulstzellen neben Insulin nachgewiesen werden.

Häufigster Palpationsbefund war eine teilweise exzessive Hepatomegalie, die in 58% der Untersuchungsberichte erwähnt ist. Der Primärtumor war in 10,5% der auswertbaren Fälle palpabel.

Laborbefunde:

Sämtliche Nüchternblutzuckerwerte lagen unterhalb des Normbereichs. Als niedrigster Wert wurde 4 mg/100 ml beschrieben.

Auch die Insulinspiegel lagen mit Werten zwischen 40 μ U / ml und 620 μ U / ml alle im pathologisch erhöhten Bereich. Als Durchschnittswert ergab sich 228 μ U / ml.

Operation:

79% der Patienten hatten zum Zeitpunkt der Erstoperation bereits Metastasen. Es ist deshalb verständlich, daß die Operationsergebnisse entsprechend bescheiden ausfielen. 57% der Patienten wurden als inoperabel bezeichnet. In nur 34% konnte der Primärtumor unter Erhaltung gesunder Pankreasanteile entfernt werden; dies führte in etwa der Hälfte dieser Fälle zu Symptomfreiheit zwischen einem Monat und 8 Jahren (Mittelwert: 29 Monate). Eine erfolgreiche Entfernung von Lebermetastasen gelang nur einmal.

Bestrahlung:

Nur selten wurde eine Bestrahlungstherapie versucht und konnte höchstens in einzelnen Fällen geringe oder vorübergehende Besserung herbeiführen.

Medikamentöse Therapie:

Konventionelle Krebs - Chemotherapeutika zeigten nur unsichere und vorübergehende Wirkungen. Bei einem Einzelversuch mit l-Asparaginase konnte die Hypoglycämie gebessert werden.

Von den B-Zell-spezifischen Tumorerhemstoffen erwies sich Alloxan in der klinischen Praxis als enttäuschend.

Streptozotocin war das wirksamste von den üblichen zur Behandlung des malignen Insulinoms eingesetzten Chemotherapeutika. Seit 1968 wurde es bei 88% der Patienten versucht. Bei 65% dieser Patienten stellten sich Therapieerfolge für die Dauer zwischen einem Monat und mehr als 1 1/2 Jahren ein. Das symptomfreie Intervall dauerte durchschnittlich 7,1 Monate. Bei 43% der behandelten Patienten ließ sich eine objektive Tumorverkleinerung feststellen. Unerwünschte Wirkungen stellten sich bei 86% der Patienten ein.

Zur symptomatischen Behandlung der Hypoglycämie sind die früher verwendeten insulinantagonistischen Hormone wegen ihrer geringen therapeutischen Effekte seit etwa 1968 in den Hintergrund getreten und wurden durch Diazoxid abgelöst. Diazoxid zeigte bei etwa der Hälfte der behandelten Patienten eine länger als 1 Monat anhaltende Wirkung. Die durchschnittliche Wirkungsdauer lag bei 20 Monaten, wobei aber zu berücksichtigen ist, daß im Gegensatz zu Streptozotocin häufig initiale Stadien behandelt wurden.

Anamnese:

Die spezifische Vorgeschichte der einzelnen Patienten war von sehr unterschiedlicher Dauer. Bei 67% der Kranken lag der Symptombeginn nicht länger als 1 Jahr zurück. Es wurde aber auch über spezifische Anamnesen von mehr als 10 Jahren berichtet.

In 72% der Fälle traten die ersten Symptome mit relativ geringer Intensität auf, Frequenz und Intensität der Attacken nahmen aber fortlaufend zu. 24% erlebten ein akutes, plötzliches Einsetzen der Hypoglycämie.

Metastasierung:

94% der Patienten hatten Lebermetastasen, 39% Absiedlungen in den regionären Lymphknoten. Fernmetastasen traten in 15% der Fälle auf.

Überlebenszeiten:

Ab Symptombeginn überlebten die Patienten durchschnittlich 34 Monate, ab der Erstoperation (Diagnosestellung) 15 Monate. Für die nach 1960 veröffentlichten Fälle errechnete sich eine durchschnittliche Überlebenszeit von 22,5 Monaten nach der ersten Operation.

Makroskopische Befunde des Tumors:

Die überwiegend solitären Primärtumoren waren zu 43% im Pankreasschwanz lokalisiert, 14% gingen vom Pankreaskopf und 12% vom Körper des Organs aus. 10% der Karzinoome waren multipel lokalisiert.

Im Durchschnitt wiesen die Knoten einen Durchmesser von 5 cm auf und waren von fester bis harter Konsistenz.

Histologische Befunde:

Die Geschwulstzellen bildeten zum Teil lineare zum Teil solide Zellverbände, die oft engen Kontakt mit dem Gefäßsystem hatten.

Die Krebszellen ließen nur in einem Teil der Tumoren Atypien, oder Polymorphie erkennen. Ebenso wurden bei den Zellkernen in weniger als 50% der Fälle Hyperchromasie oder vermehrte Mitosen beschrieben.

Die Metastasen unterschieden sich im histologischen Aufbau in den meisten Fällen nicht vom Primärtumor.

Sonstige Autopsiebefunde:

An den restlichen Langerhans'schen Inseln fand man zum Teil pathologische Veränderungen im Sinne regressiver Störungen. Von den anderen endokrinen Drüsen fielen am häufigsten die Nebennieren mit einer Rindenhyperplasie auf. Sie konnte in einigen Fällen durch eine ektopische ACTH - Produktion im malignen Insulinom erklärt werden. Als häufigste unmittelbare Todesursache erwies sich das Coma hypoglycemicum (43% der Fälle).

Differentialdiagnose zwischen Karzinom und Adenom:

Die Altersverteilung der Adenopatien unterscheidet sich von der der Karzinopatien durch einen zusätzlichen Altersgipfel zwischen 30 und 35 Jahren.

Die beschriebenen nichthyperglycämischen Symptome wie Bauchschmerzen fehlen beim Adenom.

Palpationsbefunde sind bei Adenopatien nicht zu erwarten. Hepatomegalie sowie ein tastbarer Pankreastumor weisen auf ein Karzinom hin.

Die Blutzuckerwerte und die IRI-Werte waren beim Karzinom wesentlich deutlicher pathologisch, auch die Proinsulinanteile sind höher.

Die Beobachtung des Verlaufs ist eine der wichtigsten klinischen Stützen der Differentialdiagnose. Beim Karzinom ist die spezifische Anamnese im Allgemeinen deutlich kürzer (etwa 1 Jahr) als beim Adenom (3 1/2 Jahre) und der Intensitätszunahme der Symptome rascher progredient.

Makroskopische, histologische und cytologische Befunde der Tumoren können keinen ausschlaggebenden Beitrag zur Unterscheidung leisten.

Prognose:

Wegen der meist schnellen Metastasierung ist die Prognose ungünstig, da 79% der Patienten bei ihrer ersten Operation bereits Metastasen hatten. Die 5-Jahresüberlebensrate lag bei 14%. Therapeutische Maßnahmen wie Tumorentfernung oder medikamentöse Therapie wirken sich jedoch nachweislich günstig auf die Überlebenszeit aus.

D. Zusammenstellung der in dieser Arbeit ausgewerteten,
in der Literatur veröffentlichten Fälle von malignen In-
sulinomen (Tabelle 13)

Bei Beschreibung eines Falles von mehreren Autoren wurden die entsprechenden Literaturstellen in Klammern angegeben.

HY = Hypoglycämische Symptome

BZ = minimaler Blutzuckerwert

OP = Operation

1 = Probelaparatomie

2 = Tumorentfernung bzw. Pankreatektomie

3 = Tumorteilresektion

4 = Ligation der A. hepatica propria

RE = Rezidiv, durch Reoperation nachgewiesen

ME = Medikamentöse Therapie

e = entfällt

AUTOR	JAHR	HY	BZ	OP	RE	ME	LITERATUR
1. Wilder	1927	+	25	1	e	-	122
2. Fedoroff	1931	+	27	1	e	-	37
3. Jakobsen	1934	+	25	1	e	-	54
4. Judd	1934	+	45	1	e	-	56
5. Bickel	1935	+	8	-	e	-	10
6. Cragg	1937	+	30	1	e	-	28
7. Joachim	1937	+	25	3	e	-	55
8. Seckel	1939	+	16	1	e	-	100
9. Ballinger	1941	+	30	1	e	-	2 (=88 F.18)
10. Brunschwig	1941	+	14	2	?	+	22 (23,24)
11. Flinn	1941	+	20	-	e	-	40
12. Beek	1942	?	?	?	?	-	7
13. Quarrier	1942	+	21	-	e	-	89
14. Browning	1943	+	12	1	e	-	20

AUTOR	JAH	HY	BZ	OP	RE	ME	LITERATUR
15. Hanno	1943	+	21	1	e	-	48
16. Holman	1943	+	27	1	e	-	50
17. Marble	1946	+	20	2	?	-	73, F.3 (46)
18. Flinn	1947	+	37	1	e	+	39
19. Gordon	1947	+	10	1	e	-	45
20. Lopez-Kruger	1947	+	69	-	e	-	71
21. Luft	1947	+	10	1	e	-	72
22. Sanchez-Ubeda	1947	+	11	-	e	-	95
23. Sandblom	1947	?	25	1	e	-	96
24. Levrat	1948	+	29	1	e	-	69
25. Brearly	1950	+	25	-	e	-	15
26. Norgaard	1950	?	10	1	e	-	86
27. Benesová	1952	+	30	1	e	-	8
28. Dupérié	1952	+	50	?	?	?	33
29. Bode	1953	+	35	1	e	-	13
30. Eskelund	1953	+	32	2	?	-	34 F.1
31. Eskelund	1953	+	24	2	+	-	34 F.2
32. Mason	1953	+	24	2	?	+	75 (=90 F.5)
33. Brocq	1954	+	24	2	+	-	17
34. Nerenberg	1954	+	27	2	?	-	85
35. Baumgartner	1955	+	33	2	-	+	5
36. Breidahl	1955	+	?	2	?	-	16
37. Cleempoel	1955	+	20	2	?	+	26
38. Knutsen	1955	+	27	2	?	+	60
39. Lindner	1955	+	30	1	e	-	70
40. Uglov	1955	?	29	2	?	-	113
41. Bernard	1956	+	25	1	e	+	9
42. Fassbender	1956	+	?	?	?	?	36
43. Mc Laughlin	1956	?	30	2	-	-	78
44. Leven	1956	?	27	2	?	+	68
45. Porter	1956	+	37	2	?	-	88 F.39
46. Porter	1956	?	24	1	e	-	88 F.46
47. Shaw	1956	+	?	2	-	-	101

AUTOR	JAHR	HY	BZ	OP	RE	ME	LITERATUR
48. Siguier	1956	+	35	1	e	+	105
49. Landau	1958	+	20	2	?	+	64
50. Balls	1959	+	30	1	e	-	3
51. Schwartz	1959	?	17	1	e	-	99
52. Hanson	1960	+	32	2	-	-	49
53. Leger	1960	+	36	1	e	+	67
54. Mc Intosh	1960	+	20	2	-	+	77
55. Rogers	1960	?	33	1	e	-	91 F.6
56. Rogers	1960	?	34	1	e	-	91 F.7
57. Rogers	1960	?	47	1	e	-	91 F.8
58. Rogers	1960	?	50	1	e	-	91 F.11
59. Rogers	1960	?	20	1	e	-	91 F.17
60. Sieracki	1960	+	29	2	?	-	104
61. Karsh	1961	+	21	-	e	+	57
62. Marks	1962	?	38	?	?	?	76 i.3
63. Marks	1962	?	25	?	?	?	76 F.8
64. Uglov	1962	?	16	1	?	?	114
65. Kernén	1963	+	15	2	+	-	59
66. Beck-Christiansen	1964	+	9	1	e	+	6
67. Bleicher	1964	+	?	?	?	+	12
68. Fonkalsrud	1964	+	30	1	e	+	41
69. Gloor	1964	?	53	-	e	-	44
70. Huizenga	1964	+	36	-	e	-	52
71. v. d. Sluys Veer	1964	+	30	2	-	+	115
72. Zimmer	1964	+	17	1	e	+	125
73. Marks	1965	+	13	1	e	-	74
74. Roth	1966	+	?	1	e	+	92
75. White	1966	+	33	-	e	-	121
76. Smrcka	1967	+	13	2	-	+	108
77. Murray-Lyon	1968	+	?	2	?	+	83
78. Arnould	1969	+	30	-	e	+	1
79. Sadoff	1969	+	45	2	?	+	93 (=94)
80. Vierweg	1969	+	18	1	e	+	116

AUTOR	JAHR	HY	BZ	OP	RE	ME	LITERATUR
81. Blackard	1970	+	36	1	e	+	11
82. Keiditsch	1970	+	25	-	e	-	58
83. Stanley	1970	+	50	2	?	+	110
84. Taylor	1970	+	30	2	?	+	111
85. Bruns	1971	+	?	2	-	+	21
86. Cunningham	1971	+	39	1	e	+	29 F.1
87. Cunningham	1971	?	49	2	?	+	29 F.2
88. Schreibman	1971	+	28	1	e	+	98
89. Smith	1971	+	?	1	e	+	107 F.1
90. Smith	1971	+	40	2	?	+	107 F.2
91. Vogel	1971	+	24	1	e	+	117
92. Farha	1972	+	40	1	e	-	35
93. Lambert	1972	+	4	1	e	+	62
94. Pearson	1972	+	12	1	e	+	87
95. Wolfe	1972	+	50	2	?	+	124
96. Barclay	1973	+	16	4	e	+	4
97. Filipi	1973	+	30	1	e	+	38
98. Schein	1973	?	18	1	e	+	97 F.1
99. Schein	1973	?	30	?	e	+	97 F.2
100. Schein	1973	?	44	?	e	+	97 F.3
101. Schein	1973	?	43	?	e	+	97 F.4
102. Simonin	1973	+	50	2	+	+	106
103. Spech	1973	+	17	-	e	+	109
104. Walter	1973	+	25	2	?	+	118

E. Literatur

1. Arnould, Y., Olms, H.A., Bastenie, P.A.:
Treatment of Insulinoma with Streptozotocin.
Lancet 1 (1969), 1210
2. Ballinger, J.:
Hypoglycemia from metastasizing insular carcinoma of
aberrant pancreatic tissue in liver.
Arch.Path. Chic. 32 (1941), 277
3. Balls, K. F., Nicholson, J.T.L., Goodman, H.L.,
Touchstone, J.C.:
Functioning islet cell carcinoma of the pancreas with
Cuhings' syndrome.
J. Clin. Endocr. 19 (1959), 1134
4. Barclay, G.A., Al Rais, S.H.:
Malignant insulinoma with hepatic secondaries treated
with hepatic artery ligation.
Proc. Roy. Soc. Med. 66/1 (1973), 13
5. Baumgartner, C.J., Reynolds, J. L.:
Functioning metastases from islet cell tumor of pancreas;
control with corticotropin (ACTH).
Arch. Surg. 70 (1955), 793
6. Beck-Christiansen, O.:
Metastasizing insulinoma treated with Glucagon.
Dan. Med. Bull. 11/2 (1964), 70
7. Beek, C., Haex, A.J.CH., Kooreman, P.J.:
Two cases of spontaneous hypoglycemia due to a tumor
of the islands of Langerhans.
Acta. Med. Scand. 112 (1942), 164
8. Benešová, D., Bobek, K.:
Carcinoma of the islets of Langerhans with metastases
to liver causing hyperinsulinism (tschech.).
Časop. Lék. Česk. 91 (1952), 1281
9. Bernard, J.G., Bertein, J., Dion, R., Delplanque, J.:
Un cas d'insulome malin. Etude des facteurs déterminants
des comas.
Bull. et Mém. Soc. Méd. d'Hôp. Paris 72 (1956), 1077
10. Bickel, G., Mozer, J., Junet, R.:
Diabète avec dénutrition grave. Disparition de la glu-
cosuria et atténuation progressive de l'hyperglycémie
à la suite du développement d'un carcinome insulaire
du pancreas avec métastases hépatiques massives.
Bull. et Mém. Soc. Méd. d'Hôp. Paris 51 (1935) 12

11. Blackard, W.G., Garcia, A.R., Brown, C.L.jr.:
Effect of Streptozotocin on qualitative aspects of
plasma insulin in a patient with a malignant islet
cell tumor.
J. Clin. Endocr. Met. 31 (1970), 215
12. Bleicher, Chowdhury, Goldner:
Thiazide theapy in hypoglycemia of metastatic insu-
linoma.
Clin. Res. 12 (1964) 456
13. Bode, O., Probst, J.:
Metastasierendes Adenokarzinom des Pankreas mit Hy-
perinsulinismus.
Z. Klin. Med. 150/5 (1953), 469
14. Boijesen, E., Samuelsson, L.:
Angiographic diagnosis of tumors arising from the
pancreatic islets.
Acta. Radiol. Ser. Diagn. 10/3 (1970), 161
15. Brearly, B.F., Laws, J.W.:
Carcinoma of islets of Langerhans with hypoglycemia.
Brit. Med. J. 1 (1950), 982
16. Breidahl, L.D., Priestley, J.T., Rynearson:
Hyperinsulinism: surgical aspects and results.
Ann. Surg. 142 (1955), 698
17. Brocq, P., Verne, J.:
Essais de classification des hypoglycémies d'origine
pancréatique.
Presse Méd. 62 (1954) 1770
18. Broder, L.E., Carter, S.K.:
Pancreatic islet cell carcinoma. I. Clinical features
of 52 Patients.
Ann. Int. Med. 79/7 (1973) 101
19. Broder, L.E., Carter, S.K.:
Pancreatic islet cell carcinoma. II. Results of thera-
pie with Streptozotocin in 52 patients.
Ann. Int. Med. 79/7 (1973) 108
20. Browning, J.S.:
Carcinoma of the islands of Langerhans with liver meta-
stasis producing hyperinsulinism.
Ann. Int. Med. 19 (1943), 669
21. Bruns, W., Mehnert, E., Bibergeil, H., Hegewald, G.:
Metastasierendes Inselzellkarzinom. I. Erfahrungen
bei der Behandlung mit Streptozotocin.
Endokrinologie 58 (1971), 193

22. Brunschwig, A., Allen, J.G., Owens, F.M.jr., Thornton, T.F.:
Alloxan in the treatment of insulin producing islet cell carcinoma of pancreas.
J.A.M.A. 124/4 (1944), 212
23. Brunschwig, a., Clark:
Large islet cell tumors of the pancreas.
Surgery 9 (1941), 554
24. Brunschwig, A.:
The surgical treatment of carcinoma of the body of the pancreas.
Ann. Surg. 120/3 (1944), 406
25. Carter, S.K., Broder, L., Friedman, M.:
Streptozotocin and metastatic insulinoma.
Ann. Int. Med. 74/3 (1971), 445
26. Cleempoel, H., Conard, V., Bastenie, P.A.:
Carcinoma of the islets of Langerhans. A test for hyperinsulinism.
Lancet 269 (1955), 801
27. Conn, J.W., Seltzer, H.S.:
Spontaneous hypoglycemia.
Am.J. Med. 19 (1955), 460
zitiert nach Rogers (91)
28. Cragg, R.W., Power, M.H., Lindem, M.C.:
carcinoma of the islands of Langerhans with hypoglycemia and hayperinsulinism.
Arch. Int. Med. 60 (1937), 88
29. Cunningham, G.R., Quickel, K.E.jr., Lebovitz, H.E.:
The use of insulin dynamics in the evaluation of Streptozotocin therapie of malignant insulinomas.
J. Clin. Endocr. Met. 33 (1971), 530
30. Davidoff, F.F., Athanasuolis, C., Vickery, A.L., Kliman, B., Sachson, R.A., Martin, D.B., Neer, R.M.:
Case records of the Massachusetts General Hospital:
Case 8-1973: Islet cell carcinoma of the pancreas.
New. Engl. J. Med. 288/8 (1973), 408
31. Deutsch, V., Adar, R., Jacob, E.T., Bank, H., Mozes, M.:
Angiographic diagnosis and differential diagnosis of islet cell tumors.
Am. J. Roentgenol. 119/ 1 (1973), 121
32. Duff, G.L., Murray, E.G.D.:
The Pathology of islet cell tumors of the pancreas.
Am. J. Med. Sci. 203 (1942), 437

33. Dupérié, M.M.R., Dubarry, J.J., Mayer, G., Couteau:
A propos d'un cas d'insulinome malin.
Arch. Mal. App. Digestif. 41 (1952) 882
34. Eskelund, V.:
Insulinomas III: Metastasizing insulinomas with hormonal activity.
Acta. Path. Microbiol. Scand. 33/2(1953), 113
35. Farha, G.J., Robertson, J.K.:
Hypoglycemia. Insulin producing tumor of the pancreas.
J. Kansas Med. Soc. 73/9 (1972), 395
36. Fassbender, H.G.:
Geschwülste der Inseln.
Lehrbuch der speziellen Pathologischen Anatomie von Kaufmann, E., Staemmler, M.: Band I, 2. Hälfte, S. 1574
37. Fedoroff:
Urach. Gaz. 35 (1931) 585
zitiert nach Howard (51)
38. Filipi, C.J., Higgins, G.A.:
Diagnosis and management of insulinoma
Am. J. Surg. 125/2 (1973), 231
39. Flinn, L. B., Minnick, E., Gray, D.M.:
Alloxan in the treatment of a case of islet cell carcinoma of the pancreas with liver metastases.
Ann. Int. Med. 26 (1947), 936
40. Flinn, L.B., Beatty, G.B., Ginsberg, M., Hemsath, F.A.:
Carcinoma of the islands of Langerhans with hypoglycemia and metastases to the liver.
J.A.M.A. 117/4 (1941), 283
41. Fonkalsrud, E.W., Dilley, R.B., Longmire, W.P.jr.:
Insulin secreting tumors of the pancreas.
Ann. Surg. 159/5 (1964), 730
42. Frantz, V.K.:
Tumors of islet cells with hyperinsulinism; benign, malignant and questionable.
Ann. Surg. 112/2 (1940), 161
43. Georgsson, G., Wessel, W.:
Vergleichende elektronenmikroskopische Untersuchungen normaler menschlicher Pankreasinseln und eines hormonal aktivierten Inselzellkarzinoms mit Hyperinsulinismus.
Z. Krebsforsch. 69/1 (1967), 70

44. Gloor, F., Pletscher, A., Hardmeier, Th.:
Metastasierendes Inselzelladenom des Pankreas mit
5-Hydroxytryptamin- und Insulinproduktion.
Schweiz. Med. Wschr. 94/42 (1964), 1476
45. Gordon, Olivetti:
Carcinoma of the islets of Langerhans.
Gastroenterology 9 (1947), 409
46. Gray, L.M.:
Functioning islet cell carcinoma with metastases to
liver.
Am. J. Path. 18 (1942), 633
47. Gutman, R.A., Lazarus, N.R., Penhos, J.C., Fajans, S.
Recant, L.:
Circulating proinsulin-like material in patients with
functioning insulinomas.
N. Eng. J. Med. 284/18 (1971), 1003
48. Hanno, H.A., Banks, R.W.:
Islet cell carcinoma of pancreas, with metastases.
Ann. Surg. 117/3 (1943), 437
49. Hanson, J.S.:
Hypoglycemia associated with pancreatic islet cell
tumors.
50. Holman, E., Wood, D.A., Stockton, A.B.:
Unusual cases of hyperinsulinism and hypoglycemia.
Arch. Surg. 47 (1943), 165
zitiert nach Howard (51), Keiditsch (58), Lopez-
Kruger (71) und Meythaler (81).
51. Howard, J.M., Moss, N.H., Rhoads, J.E.:
Hyperinsulinism and islet cell tumors of the pancreas.
With 398 recorded tumors.
Int. Abstr. Surg. 90/5 (1950), 417
52. Huizenga, K.A., Goodrick, W.I.M., Summerskill, W.H.J.:
Peptic Ulcer with islet cell tumor.
Amer. J. Med. 37 (1964), 564
53. Isaji, M.:
Über Inselzelladenome und Inselzellkarzinome der Bauch-
speicheldrüse.
Frankf. Z. Path. 53 (1939), 178
54. Jacobsen, V.C.:
Carcinoma of the islets of Langerhans.
Arch. Path. 18 (1934), 135

55. Joachim, H., Banowitch, M.M.:
Case of carcinoma of islets of Langerhans with hypoglycemia.
Ann. Int. Med. 38/11 (1937), 1754
zitiert nach Howard (51), Keiditsch (58), Lopez-Kruger (71) und Meythaler (81).
56. Judd, E.S., Faust, L.S., Dixon, R.K.:
Carcinoma of islands of Langerhans with metastases to liver producing hyperinsulinism; report of case.
West. J. Surg. 42 (1934), 555
zitiert nach Howard (51), Keiditsch (58) und Lopez-Kruger (71).
57. Karsh, R.S., Freedman, H., Blumenthal, H.T.:
Functional islet cell carcinoma metastasizing as spindle cell tumor.
Am. J. Med. 30/4 (1961), 619
58. Keiditsch, E., Zenouzi, H.:
Über ein hormonaktives Inselzellkarzinom mit Fernmetastasen.
Zbl. Allg. Path. 113/1 (1970), 87
59. Kernen, J.A., Scofield, G., Koucky, C., Benitez, R.E., Ackerman, L.V.:
Long survival with islet cell carcinoma of the pancreas.
Am. J. Clin. Pathol. 39/2 (1963), 137
60. Knutsen, B., Arnesen, K.:
Malignant insuloma with hyperinsulinism. Clinical and pathological study of a case.
61. Labhart, A.:
Klinik der inneren Sekretion
2. Auflage, 1971, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg
Abschnitt G. Pathophysiologie und Klinik der Hypoglycämien von E.E. Froesch (S.845)
62. Lambert, A.E., Henquin, J.C., Orci, L.:
Use of chlorpromazine in the prevention of hypoglycemia in malignant insulinoma.
Brit. Med. J. 3 (1972), 701
63. The Lancet:
Streptozotocin for islet cell carcinoma.
Lancet 2/7837 (1973), 1063
64. Landau, B.R., Levine, H.J., Hertz, R.:
Prolonged glucagon administration in a case of hyperinsulinism due to disseminated islet cell carcinoma.
N. Engl. J. Med. 259/6 (1958), 286

65. Laroche, G.P., Ferris, D.O., Priestley, J.T., Scholz, D.A., Dockerty, M.B.:
Hyperinsulinism. Surgical Results and management of occult functioning islet cell tumor: Review of 154 cases.
Arch. Surg. 96 (1968), 763
66. Lazarus, N.R., Gutman, R.A., Panhos, J.C., Recant, L.:
Biologically active circulating proinsulin-like materials from an islet cell carcinoma patient.
Diabetologia 8/2 (1972), 131
67. Leger, L., Premont, M., Guyet-Rousset:
Les carcinomes langerhansiens.
J. Chir. 80 (1960) 291
68. Leven, L.V.:
Fallbeschreibung eines malignen Insulinoms (Quelle unbekannt) zitiert nach Meythaler (81)
69. Levrat, M., Brette, R.:
Cancer langerhansien du pancreas avec hypoglycémie, douleurs musculaires et myosite dégénérative d'origine métabolique.
La Presse Médicale, Paris 56 (1948), 530
70. Linder, F., Schmitz, W.:
Ärztl. Wschr. 1955 1-6
zitiert nach Meythaler (81)
71. Lopez-Kruger, R., Dockerty, M.:
Tumors of the islets of Langerhans.
Surg. Gyn. Obst. 85 (1947), 495
72. Luft, R.:
Spontaneous hypoglycemia with special reference to diagnosis of hyperinsulinism.
Acta. Med. Scand. 127 (1947), 65
zitiert nach Howard (51), Keiditsch (58) und Meythaler (81).
73. Marble, A., Mc Kittrick, L.S.:
Islet cell tumor of the pancreas with hyperinsulinism. A report of 6 cases.
New Engl. J. Med. 235/18 (1946), 637
74. Marks, V., Samols, E., Bolton, R.:
Hyperinsulinism and Cushing's Syndrome.
Brit. Med. J. 1/5447 (1965), 1419

75. Mason, A.S.:
Functioning malignant islet cell tumour of pancreas.
Primary growth removed, metastases in liver seen.
Recurrance of hyperinsulinism, treated with cortisone.
Proc. Roy. Soc. Med. 46/4 (1953), 305
76. Marks, V., Marrack, D.:
Glucose assimilation in hyperinsulinism. A critical
evaluation of the intravenous glucose tolerance test.
Clin. Sci. 23 (1962), 103
77. Mc Intosh, H.W., Robertson, H.R., Walters, W., Randall
R.V.:
Functioning islet cell carcinoma with metastases and
prolonged survival.
Arch. Surg. 80 (1960), 1021
78. Mc Laughlin, Ch. W. jr.:
Fallbeschreibung eines malignen Insulinoms (Quelle un-
bekannt) zitiert nach Meythaler (81)
79. Meythaler, F., Müller, A.:
Pancreopathia hypoglycämica I.
Ärztl. Forsch. 20/9 (1966), 337
80. Meythaler, F., Müller, A.:
Pancreopathia hypoglycaemica II: Symptomatik, Diagno-
stik und Therapie des primären Hyperinsulinismus.
Ärztl. Forsch. 20/9 (1966), 467
81. Meythaler, F., Müller, A.:
Pancreopathia hypoglycaemica III: Therapie mit stati-
stischer Auswertung
Ärztl. Forsch. 20/9 (1966), 518
82. Morley, J.:
Insulin tumors of the pancreas.
Brit. J. Surg. 40/160 (1952), 97
83. Murray-Lyon, I.M., Eddleston, A.L.W.F., Williams, R.
Brown, M., Hogbie, B.M., Bennett, A., Edwards, J.C.,
Taylor, K.W.:
Treatment of multiple-hormone-producing malignant
islet cell tumor with Streptozotocin.
Lancet 2 (1968), 895
84. Nadal, J.W.:
Islet cell carcinoma of the pancreas.
Ann. Surg. 136/2 (1952), 313
85. Nerenberg, S.T.:
Microscopic recognition of active islet cell tumors
of the pancreas in man.
A. Clin. Path. 24/1 (1954), 27

86. Norgaard, K.:
Ugeskr. Laeger. 112 (1950), 258
zitiert nach Meythaler (81)
87. Pearson, M.J., Lankins, R.G., Martin, F.I.R.:
"Big" insulin and the treatment of an islet cell
carcinoma with Streptozotocin.
Metabolism 21/6 (1972), 551
88. Porter, M.R., Frantz, V.K.:
Tumors associated with hypoglycemia - pancreatic
and extrapancreatic.
Am. J. Med. 21 (1956), 944
89. Quarrier, S.S., Bingham, C.T.:
Adenoma of the pancreas: case reports.
Ann. Surg. 115 (1942), 363
90. Richardson, J.E., Russell, D.S.:
Cerebral disease due to functioning islet cell tumors.
Lancet 2 (1952), 1054
91. Rogers, F.A.:
Islet cell tumors of the pancreas with hyperinsulinism.
Am. J. Surg. 99/3 (1960), 268
92. Roth, H., Thier, S., Segal, S.:
Zinc glucagon in the management of refractory hypoglyc-
emia due to insulin producing tumors.
New Engl. J. Med. 274/9 (1966), 493
93. Sadoff, L.:
Effects of Streptozotocin in a patient with islet cell
carcinoma.
Diabetes 18/10 (1969), 675
94. Sadoff, L.:
Control of hypoglycemia with l-asparaginase in a patient
with islet cell cancer.
J. Clin. Endocr. 36/2 (1973), 334
95. Sanchez-Ubeda, R., Carr, E.A.jr.:
Carcinoma of the islets of Langerhans with hyperinsu-
linism. Report of a case.
N. Engl. J. Med. 237 (1947), 87
96. Sandblom, P.:
Acta. Med. Scand. Suppl. Bd. 196 (1947), 45
zitiert nach Meythaler (81)
97. Schein, P.:
Streptozotocin for malignant insulinomas and carcinoid-
tumors. Report of 8 cases and review of literature.
Arch. Int. Med. 132 (1973), 555

98. Schreibman, P.H., Goransky de Koliren, L., Arky, R.A.:
Metastatic insulinooma treated with Streptozotocin.
Ann. Int. Med. 74/3 (1971), 399
99. Schwartz, Th. B., Flanagan, G.C., Stuppy, G.W.,
Tarum, D.W.:
J. of Lab. a. Clin. Med. 54 (1959), 944
zitiert nach Meythaler (81)
100. Seckel, H.P.G.:
Postmortem hepatic glycogenolysis in hyperinsulinism
and glycogen disease.
J. Clin. Invest. 18 (1939), 723
101. Shaw, R.C.:
Metastasizing Insulinoma with hypoglycemia.
Brit. J. Surg. 43 (1956), 579
102. Sherman, B.M., Pek, S., Fajans, S.S., Floyd, J.C.jr.,
Conn, J.W.:
Plasma proinsulin in patients with functioning pancreatic
islet cell tumors.
J. Clin. Endocr. 35/2 (1972), 271
103. Sibay, T.M., Hayes, J.A.:
Potential carcinogenic effect of Streptozotocin.
Lancet 2 (1969), 912
104. Sieracky, J., Marshal, R.B., Horn, R.C.jr.:
Tumors of the pancreatic islets.
Cancer 13 (1960), 347
105. Siguier, F., Leger, L., Bétourné, Cl., Tcherdakoff, P.,
Orcel, L.:
Tumeur pancréatique hypoglycémisante, métastases au
foie. Intérêt de la splenoportographie pré-opératoire.
Essai de traitement par l'alloxane.
Bull. Mém. Soc. Med. Hôp. Paris 72 (1956), 460
106. Simonin, R., Vague, Ph., Bernard, P.M., San Marco,
J.L., Vialettes, B.:
Nésideoblastome malin métastase. Disparition de tout
syndrome 6 mois après un traitement par la Streptozoto-
cine.
Ann. Endocr. (Paris) 34/3 (1973), 293
107. Smith, C.K., Stoll, R.W., Vance, J., Ricketts, H.,
Williams, R.H.:
Treatment of malignant insulinoma with Streptozotocin.
Diabetologia 7 (1971) 118
108. Smrcka, J., Bret, J., Haver, J., Polomis, V.:
Arteriographic demonstration and successful removal
of metastatic islet cell tumors in liver. A case
report.
Diabetes 16/8 (1967) 598

109. Spech, H.J.:
Streptozotocin in hormon-active metastasizing islet
cell carcinoma.
Med. Klin. 68 (1973) 555
110. Stanley, N.N., Marks, V., Kreel, L., Mc Intyre, N.:
Streptozotocin treatment of malignant islet cell tumor.
Brit. Med. J. 3 (1970), 562
111. Taylor, S.G., Schwartz, Th. G., Zannini, J.J., Ryan,
W.G.:
Streptozotocin therapie for metastatic isulinoma.
Arch. Int. Med. 126 (1970), 654
112. Tompkins, R.K., Hardacre, J.M., Tzagournis, M., Greider,
M.:
Definitive diagnosis of insulin secreting tumors of
the pancreas.
Surg. Gynec. Obstet. 125/5 (1967), 1069
113. Uglov, F.G.,
Vestn. Chir. 76 (1955)16
zitiiert nach Meythaler (81)
114. Uglov, F.G., Gubareva, A.V.:
Vestn. Khir. Grekov. 89 (1962), 23
zitiiert nach Meythaler (81)
115. Van der Sluys Veer, J., Chofoer, J.C., Querido, A.,
Van der Heul, R., Hollander, C.F., van Rijssel, T.G.:
Metastasizing islet cell tumor of the pancreas with
hypoglycemia and carcinoid syndrome.
Lancet 1 (1964), 1416
116. Vierweg, W.V.R., Graber, A.L., Cerchio, G.M.:
Pancreatic islet cell carcinoma with hyperinsulinism
and probable, ectopic ACTH - MSH secretion.
Arch. Int. Med. 124 (1969), 731
117. Vogel, T.T.:
Notes on streptozotocin in metastatic insulinoma
J. Surg. Oncol. 3 (1971), 481
118. Walter, R.M., Ensinnck, J.W., Ricketts, H.,
Kendall, J.W., Williams, R.H.:
Insulin and ACTH production by a streptozotocin
responsive islet cell carcinoma.
Am. J. Med. 55/5 (1973), 667
119. Warren, K.W.:
Islet cell tumors and hyperinsulinism.
Surg. Clin. N. Am. 42 (1962), 709

120. Warren, K.W.:
Current management of benign and malignant pancreatic tumors.
Am. Surgeon 20 (1954), 1070
121. White, J.J., Piccone, V.A., Webster, D.R.,
Mc Corrison, J.R.:
Insulin secreting islet cell tumors of the pancreas.
Arch. Surg. 93/4 (1966), 593
122. Wilder, R.M., Allan, F.N., Power, M.H., Robertson, H.E.:
Carcinoma of the islands of the pancreas: Hyperinsulinism and hypoglycemia.
J.A.M.A. 89/5 (1927), 348
123. Wilder, R.M. quoted by Carroll, W.C.:
Hyperinsulinism with resection of the pancreas.
Minnesota Med. 20 (1935), 229
zitiert nach Rogers (91)
124. Wolfe, W.G., Mullen, D.C., Siwer, D.:
Insulinoma of the pancreas: Use of the tolbutamide test, arteriography, and selenium scan in diagnosis.
Arch. Surg. 104/1 (1972), 56
125. Zimmer, F.E.:
Islet cell carcinoma treated with alloxan. Associated with calcified hepatic metastases and thyrotoxic myopathy.
Ann. Int. Med. 61/3 (1964), 543

F. Lebenslauf

Name: Robert Wolfgang Dorsch

Geburtsdatum u. -ort: 19. 12. 1951 in München

Familienstand: ledig

Bekenntnis: bekenntnislos

Eltern: Vater Chemigraph Adam Dorsch
Mutter: Anna Dorsch, geb. Monath

Ausbildung: 1958-1962: Volksschule an der Werdenfelsstraße in München,
1962-1971: Besuch des Staatlichen Ludwigsgymnasiums in München,
1971: Ablegung der Reifeprüfung.
Wintersemester 1971/72: Immatrikulation zum Studium der Physik an der Ludwigs-Maximilian-Universität in München.
Sommersemester 1972: Beginn des Studiums der Medizin an der Münchner Ludwigs-Maximilians-Universität,
Wintersemester 1972/73: Ablegung der Naturwissenschaftlichen Vorprüfung,
Wintersemester 1973/74: Ablegung der Ärztlichen Vorprüfung.
Sommersemester 1974 bis Wintersemester 1974/75: Studium der Fächer des ersten klinischen Abschnitts mit Abschluß durch den 1. Teil der Ärztlichen Prüfung im Wintersemester 1974/75,
Sommersemester 1975 bis Wintersemester 1976/77: Studium der Fächer des 2. klinischen Abschnitts.

